

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

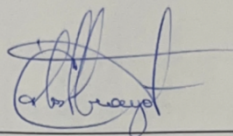
PROTOCOLO DE MANEJO DE LA FALLA HEPÁTICA AGUDA

Trabajo Final de Graduación sometido a la consideración del comité de la
Especialidad en Medicina Interna para optar por el grado y título de Especialista en
Medicina Interna

SUSTENTANTE: ADRIANA MADRIGAL RODRÍGUEZ

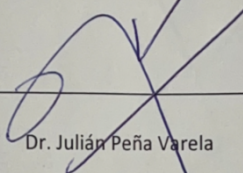
2024

“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Medicina Interna de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en el Programa de Posgrado Medicina Interna”.



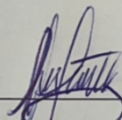
Dr. Carlos Araya Fonseca

Director Coordinador del Programa de Posgrados

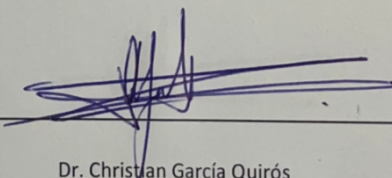


Dr. Julián Peña Varela

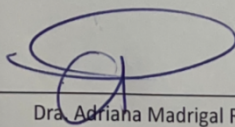
Coordinador de la Especialidad en Medicina Interna



Dra. Alexandra Sánchez Vargas
Tutora de tesis



Dr. Christian García Quirós
Lector de tesis



Dra. Adriana Madrigal Rodríguez
Sustentante



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Adriana Madrigal Rodríguez, con cédula de identidad 115010780, en mi condición de autor del TFG titulado Protocolo de manejo de falla hepática aguda

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Adriana Madrigal Rodríguez

Número de Carné: B03618 Número de cédula: 115010780

Correo Electrónico: adrimaro92@gmail.com

Fecha: 30/04/24 Número de teléfono: 72991138

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Alexandra Sánchez Vargas

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Carta que certifique la revisión filológica

San José, 28 de abril de 2024

Sres.

Sistema de Estudios de Posgrado

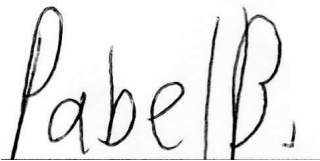
Universidad de Costa Rica

Estimados señores:

Comunico que leí el trabajo final de graduación denominado “Protocolo de manejo de falla hepática aguda”, elaborado por la estudiante Adriana Madrigal Rodríguez, para optar por el título y grado de Especialista en Medicina Interna.

Se realizaron observaciones al trabajo en aspectos tales como: construcción de párrafos, vicios del lenguaje que se trasladan a lo escrito, ortografía, puntuación y otros relacionados con el campo filológico. Desde ese punto de vista considero que, una vez realizadas las correcciones del caso, está listo para ser presentado como Trabajo Final de Graduación, por cuanto cumple con los requisitos establecidos por la Universidad de Costa Rica.

Suscribe de ustedes cordialmente,



Pabel José Bolívar Porras
Filólogo/ Cédula: 7-0170-0718
Carnet Colypro: 67873
Teléfono: 8707-9270
Email: pabelb@gmail.com

i. Agradecimientos

A mis hermanas, mis mejores amigas.

A Luis, por todos los días ser mi mejor compañía, toda mi admiración.

Dra. Alexandra Sánchez, mi profundo agradecimiento por toda su colaboración.

ii. Dedicatoria

A mi mamá, la que hizo todo posible, por su amor incondicional.

A Juli y Alana, mis hijos, lo más importante que tengo en la vida, por su paciencia y alegría.

Índice

Lista de tablas.....	X
Lista de figuras.....	XI
Resumen.....	XII
Abstract.....	XII
Abreviaturas.....	XII,XIII
Objetivo principal.....	XIV
Objetivos secundarios.....	XIV
Marco teórico.....	XV
Metodología.....	XVI
Introducción.....	1
Justificación.....	1
Propósito del proyecto.....	2
Marco conceptual.....	2
Conceptos fisiopatológicos básicos.....	2
Falla hepática aguda.....	2
Injuria hepática.....	3
Encefalopatía hepática.....	4
Hemostasia.....	6
a. Plaquetas.....	7
b. Factores de coagulación.....	8
c. Fibrinólisis.....	8
Estudio etiológico.....	9
Hepatotoxicidad inducida por fármacos (Drug Induce Liver Injure) DILI.....	12
a. Paracetamol.....	12
b. Otros medicamentos.....	13
Hepatitis virales.....	14
Enfermedad de Wilson.....	15
Hepatitis autoinmune.....	15
Síndrome de Budd Chiari.....	16
Asociadas con el embarazo.....	16
Biopsia hepática.....	16
Laboratorios y gabinete general.....	17
Dónde manejar una falla hepática aguda.....	18
Complicaciones.....	18
General.....	18
Neurológicas.....	19
Cardiovascular.....	21
Ventilatorio.....	22
Metabólico/gastrointestinal.....	23
Endocrinológico.....	24
Renal.....	24
Coagulación/hematológico.....	25
Infeccioso.....	26
Abordaje de complicaciones.....	28

Manejos específicos según la etiología.....	34
Otras opciones terapéuticas.....	34
a. Recambio plasmático.....	34
b. Dispositivos artificiales de soporte hepático.....	36
Trasplante hepático.....	37
Selección del paciente.....	38
Flujograma.....	43
Conclusiones.....	45
Bibliografía.....	46

Lista de tablas

Tabla 1. Sistema de clasificación de la falla hepática aguda. Adaptado de Vasques, et al, Acute liver failure, *Current Opinion in Critical Care* 28(2):p 200, April 2022.

Tabla 2. Criterios de West Haven. Adaptado de Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3): 716e21.

Tabla 3. Estudio etiológico: adaptado de los siguientes artículos. 1. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.(21) 2. Ostapowicz G, Fontana RJ, 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;137:947–954. (22) 3. Tan AC, Van Krieken JH, Peters WH, Steegers EA. Acute fatty liver in pregnancy. *Neth J Med*, 60 (2002), pp. 340 (23)

Tabla 4. Laboratorios y gabinete básico Cuadro resumen, de las recomendaciones previamente descritas.

Tabla 5. Manejo de complicaciones. Cuadro resumen, de las recomendaciones previamente descritas.

Tabla 6. Adaptado de Tabla 10. Manejo específico, Acute Liver Failure Guidelines Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG118(7):1128-1153, July 2023.

Tabla 7. Etiologías potencialmente candidatas a trasplante hepático. Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute(fulminant)liver failure. *J Hepatol* 2017; página 1054.

Tabla 8. Criterios de Beujon-Paul Brousse (Clichy). Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute(fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; página 1070.

Tabla 9. Criterios de King's College. Adaptado de Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, 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):563-570.

Tabla 10. Cuadro comparativo de variables pronósticas. Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute(fulminant)liver failure. *J Hepatol* 2017 página 1071.

Lista de figuras

Figura 1. Resumen de la fisiopatología básica. Adaptado de Shannan Tujios, MD, Management of Acute Liver Failure: Update 2022, *Semin Liver Dis.* 2022 Aug; 42(3): 362–378. Published online 2022 Aug 24. doi: 10.1055/s-0042-1755274 y Tomado de Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2021 Nov;41(4):476-494. doi: 10.1055/s-0041-1730971. Epub 2021 Jul 14. PMID: 3426113

Figura 2. Adaptado de Jody L. Kujovich, Coagulopathy in liver disease: a balancing act. M.Rudler, et al. (2021) Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy, *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):393-417.

Figura 3. Metabolismo de la acetaminofén. Adaptado de: Burns M, et al. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. *UpToDate* 2016.

Figura 4. Tomado de *The Lancet*, 376(9736), Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J, Acute Liver Failure, pág 422. Copyright (2010). Causas por drogas de falla hepática aguda diferente de acetaminofén, que requirieron trasplante hepático de emergencia en Estados Unidos, de 1987 a 2006.

Resumen

La falla hepática aguda es una patología con elevada morbimortalidad. El diagnóstico rápido, estudio etiológico y abordaje inicial de soporte resultan vitales para mejorar el pronóstico a corto y largo plazo del paciente. Por lo anterior, es importante contar con un protocolo que facilite el manejo ordenado de los pacientes para aumentar la probabilidad de recuperación o la optimización previa para quienes es posible el trasplante hepático. En Costa Rica no existe una revisión reciente epidemiológica que permita saber cuáles son las causas más frecuentes y sus resultados.

Abstract

Acute liver failure is a pathology with high morbidity and mortality. Rapid diagnosis, etiological study, and initial supportive approach are vital to improve the patient's short and long-term prognosis. Therefore, it is important to have a protocol that facilitates the orderly management of patients to increase the probability of recovery or prior optimization for those for whom liver transplant is possible. In our country there is no recent epidemiological review that allows us to know what the most frequent causes are, and their results.

Abreviaturas:

FHA: Falla hepática aguda

HCA: Hepatopatía crónica avanzada

EH: Encefalopatía hepática

EW: Enfermedad de Wilson

LRA: Lesión renal aguda

IHA: Injuria hepática aguda

INR: International Normalized Ratio

TP: Tiempo de protrombina

HCG: Dr. Rafael A Calderón Guardia

HVS: Herpes virus simplex

MELD: Model end-stage liver disease

KCC: King's College Hospital

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation

VVZ: Virus de Varicela Zóster

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

Objetivo primario

- Elaborar una revisión de tema que permita generar una guía para el reconocimiento del paciente en falla hepática aguda, estudio etiológico, recomendaciones de manejo de soporte inicial que sea aplicable en los servicios de Medicina Interna, cuidados intermedios médicos y cuidados críticos de los hospitales nacionales.

Objetivos secundarios

- Definir falla hepática aguda.
- Comprender la fisiopatología de la falla hepática aguda.
- Conocer el manejo general de soporte inicial y las diferencias en el abordaje según la causa de la falla hepática aguda.
- Reconocer el paciente que debe ser trasladado a una unidad de cuidados intensivos.
- Conocer los criterios y contraindicaciones para un trasplante hepático.
- Revisar la evidencia disponible a nivel nacional e internacional que valida las recomendaciones para manejo de los pacientes en falla hepática aguda.

Marco teórico

La falla hepática aguda (FHA) es un síndrome caracterizado por alteración aguda en las pruebas de función hepática en sangre, asociado a encefalopatía y coagulopatía no explicados por otras causas, en el contexto de un paciente no conocido portador de una hepatopatía crónica avanzada. Independientemente de la causa, predispone a un mayor riesgo de falla multiorgánica y alta morbilidad y mortalidad. (1). La descripción de esta patología se inició desde 1839, cuando el Dr. Richard Bright describió una intensa ictericia sin causa obstructiva en posible asociación con una inflamación a nivel de hígado en una paciente alemana de 18 años (5). No se incluyen en la definición los pacientes que hacen FHA en el periodo posterior a un trasplante hepático, que tienen complicaciones bien identificadas con abordajes específicos.

El reconocimiento del paciente en falla hepática aguda requiere conocer detalladamente las posibilidades de presentación clínica, entender la fisiopatología de fondo y obliga a realizar diagnósticos diferenciales, tanto de otras causas que puedan explicar el cuadro como de la etiología de la hepatopatía recién diagnosticada. Esto podría guiar una terapéutica específica tanto en el agudo como a largo plazo.

El abordaje rápido integral de soporte modifica el pronóstico, por lo que establecer un protocolo es de vital importancia para estandarizar el manejo de los pacientes que permita de forma práctica ser ejecutado desde el servicio de emergencias, salones de Medicina Interna, unidades de cuidados intermedios y críticos de los centros.

Para simplificar el entendimiento y aplicación del protocolo, se plantea en orden de aparato sistemas, contiene lo básico que debe revisarse diariamente en el paciente con falla hepática aguda, abordaje de las principales complicaciones, opciones terapéuticas generales, con la respectiva fuente y respaldo de la evidencia vigente.

Al igual que otros protocolos, corresponde a una guía de trabajo que debe individualizarse al paciente, el lugar donde se maneje y el nivel de experiencia del equipo.

La evidencia disponible de mayor validez, ha sido generada a nivel internacional, principalmente Estados Unidos y Europa. Allí existen diferencias importantes en el sistema de salud respecto al costarricense, lo que resulta en la necesidad de generar mayor evidencia sobre la epidemiología local, opciones terapéuticas disponibles, principales requisitos y directrices para ingresar a un paciente en una lista de espera para trasplante hepático, realidad con la que se enfrenta el médico internista con frecuencia. Sin embargo, al final, se requiere un manejo multidisciplinario, razón por la que protocolizar el abordaje le permite tener claro a todas las disciplinas involucradas (Gastroenterología, Medicina Interna, Cirugía, Cuidados intensivos, Trabajo Social, Nutrición, Rehabilitación, entre otras), cuál es el objetivo de su intervención y contar con metas comunes.

Metodología

- Corresponde a una revisión de tema, los datos recolectados y la organización de la evidencia disponible que respalda las recomendaciones del protocolo. Esto se realizó desde diferentes fuentes.
- Búsqueda en bases de datos de literatura en salud a nivel de MEDLINE y Biblioteca Cochrane, de la cual se obtuvieron revisiones sistemáticas, meta-análisis, consensos de expertos, reportes de casos desde el año 1993 al 2024, en casos donde se repetía la información se priorizó la más reciente.
- El enfoque para la priorización de la información se basó en nivel de evidencia y en búsqueda de etiología y manejo específicamente en falla hepática aguda, excluyendo de lo revisado la falla hepática aguda sobre crónica, que queda fuera del marco de revisión del presente trabajo.
- Además, se realizó revisión de guías provenientes de otras instituciones y organizaciones internacionales disponibles libremente, como la European Asociación for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD).

Introducción

Justificación

La falla hepática aguda tiene una incidencia en países desarrollados de 1 a 6 casos, por millón de habitantes, ocurre con mayor frecuencia en adultos jóvenes, con un curso clínico muy variable, que va desde la resolución espontánea hasta la necesidad de trasplante hepático de emergencia (1). Independiente de la causa, predispone a un mayor riesgo de falla multiorgánica, lo cual le confiere una alta morbilidad y mortalidad, que puede alcanzar el 30%. (5).

Cuando se revisa la epidemiología en el país siguen existiendo deficiencias en el reporte de los casos; esto se da pese a que existe un reglamento de vigilancia de la salud, publicado en el 2017, el cual involucra a todas las instituciones sanitarias. En la Caja Costarricense de Seguro Social la adecuada recaudación de datos depende de que el personal médico actualice de forma constante los diagnósticos en el expediente digital y que al momento de que un paciente fallece se ordene correctamente las causas de muerte. Al revisar las causas básicas de muerte de los primeros semestres de los años 2022 y 2023, publicados en la página oficial del INEC (Instituto nacional de estadística y censos), se reportan 3 y 5 casos respectivamente bajo el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda o subaguda, pero no se conoce a detalle la etiología de las mismas. Sin embargo, pese a su baja incidencia, es una patología de complejidad, mortalidad alta y se necesita mejorar la disponibilidad de información sobre etiologías, manejo y resultados. Requiere un manejo multidisciplinario y rápido para lograr disminuir su morbimortalidad; sin embargo, no existe a nivel institucional (CCSS) un protocolo para su abordaje que fundamenta la realización de este trabajo guiado por la evidencia internacional. Debe tomarse en cuenta que los centros donde se realiza el trasplante hepático son parte de la CCSS. Esto permite generar bases de datos a nivel nacional sobre los resultados de los casos y podría evaluar su impacto si se llega a implementar el protocolo.

Propósito del proyecto

Realizar un protocolo de manejo de falla hepática aguda que tenga el potencial de ser generalizado a nivel institucional (CCSS), para el abordaje inicial y de soporte posterior en servicios de Medicina Interna, Unidad de Cuidados intermedios Médicos y Unidad de cuidados intensivos.

Marco conceptual

Conceptos fisiopatológicos básicos

Falla hepática aguda

Hoy en día es un síndrome bien caracterizado por una injuria hepática aguda, que puede asociar alteración en la bioquímica hepática, elevación dos a tres veces el valor normal de las transaminasas y/o hiperbilirrubinemia, asociado o no a coagulopatía y encefalopatía, lo cual diferencia injuria de falla hepática, cuando estas dos últimas están presentes. La FHA no está explicada por otras causas secundarias ni tampoco corresponde a un paciente portador de una hepatopatía crónica avanzada (HCA), en un tiempo menor de 26 semanas desde el diagnóstico de la enfermedad. Es importante conocer que en esta definición existen tres excepciones; en estas, pese a tener de fondo una hepatopatía crónica, sí cumplen los criterios previamente descritos. Se consideran una falla hepática aguda, por lo que deben tratarse como tal; a su vez, corresponden a la presentación aguda de la enfermedad de Wilson, el diagnóstico de novo de la hepatitis autoinmune y la reactivación de la infección crónica del virus B. (4).

El concepto llega desde 1970 por Trey y Davidson, pero fue revisado en 1993, por O'Grady JG, et.al, donde dividieron tres categorías según el tiempo de evolución desde la aparición de la ictericia, en hiperagudo en menos de 7 días, agudo de 1 a 4 semanas, y subagudo de 5 a 26 semanas. Posterior a este periodo, corresponde a una hepatopatía crónica. (4).

La necesidad de modificar el concepto, se debió a que los estudios demostraron las categorías, relacionaban con la etiología, el pronóstico y el riesgo de complicaciones. Por ejemplo, la presentación subaguda se asocia con mayor riesgo de edema cerebral que la de

hiperaguda. Esto se debe a que las enfermedades que suelen tener una presentación subaguda son de etiologías de fondo crónicas, con riesgo de reactivación, como la hepatitis autoinmune y la enfermedad de Wilson, mientras que las hiperagudas tienen una única injuria que se elimina posteriormente por completo, como el caso de los fármacos. Esto permite anticipar el curso clínico desde el inicio, anticipar un deterioro más rápido del paciente y su priorización en el manejo intensivo (1),(3).

Fisiopatológicamente, el curso clínico depende de la etiología, del tiempo de evolución y de las características de la injuria inicial. Sin embargo, toda injuria hepática tiene en común que el desarrollo de lesión o necrosis del hepatocito lleve a activación exagerada de respuesta del sistema inmune innato mediado por los “pathogen-associated molecular patterns” (PAMPs) y los “damage-associated molecular patterns” (DAMPs) (2). Existe liberación de radicales de oxígeno, incremento de las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 18, 1 beta y 16, las cuales intentan equilibrar la regeneración y proliferación con la respuesta inflamatoria ante el daño tisular. Existe también una alteración en la función de los monocitos, linfocitos, polimorfonucleares. (2).

Su severidad va a depender de la intensidad y composición de la respuesta de las citocinas, resultando en un fenotipo temprano proinflamatorio, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y un fenotipo posterior de respuesta antiinflamatoria compensatoria. (CARS). Estas respuestas son las responsables de las complicaciones extrahepáticas, como el edema cerebral, lesión renal, insuficiencia respiratoria, disfunción endotelial y microcirculatoria (2).

La obesidad puede aumentar la mortalidad asociada previo y posterior a trasplante hepático y la diabetes mellitus aumenta el riesgo de falla hepática aguda en el contexto de una injuria.

En la siguiente figura se realiza un resumen de la fisiopatología básico.

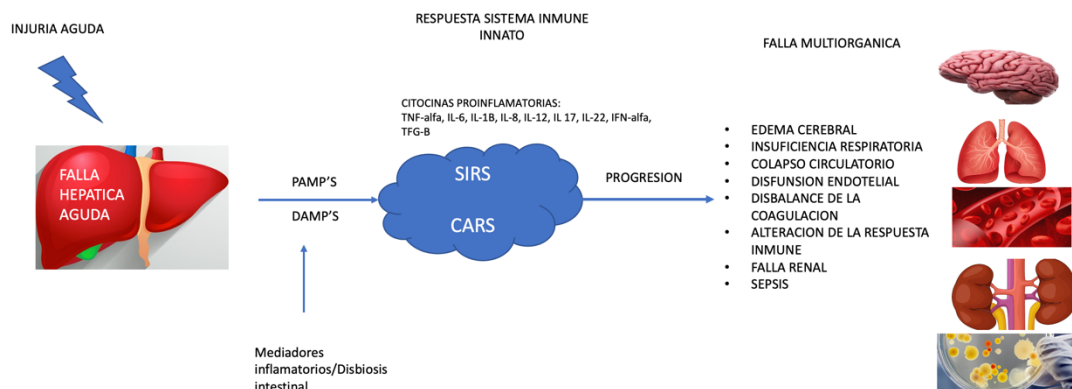


Figura 1. Resumen de la fisiopatología básica. Adaptado de Shannan Tujios, MD, Management of Acute Liver Failure: Update 2022, Semin Liver Dis. 2022 Aug; 42(3): 362–378. Published online 2022 Aug 24. doi: 10.1055/s-0042-1755274 y de Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver Failure. Semin Liver Dis. 2021 Nov;41(4):476-494. doi: 10.1055/s-0041-1730971. Epub 2021 Jul 14. PMID: 3426113
 PAMPs: “pathogen-associated molecular patterns”, DAMPs: “damage-associated molecular patterns”, SIRS: Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, CARS: respuesta antiinflamatoria compensatoria.

Injuria hepática aguda

Como se explicó anteriormente, en el caso de no presentar alteración en estado conciencia, se conoce como Injuria hepática aguda (IHA), lo cual refleja la presencia de necrosis hepática y con o sin coagulopatía. (1). Se relaciona con otras causas como trauma, sepsis, congestión hepática, enfermedad autoinmune o inflamatorias sistémicas, neoplasias, entre otros. La conducta terapéutica va guiada a la enfermedad de fondo, por lo que es vital hacer el diagnóstico diferencial.

Encefalopatía

Las guías americanas y europeas definen la encefalopatía hepática (EH) como “una disfunción cerebral causada por insuficiencia hepática y/o derivaciones portosistémicas”. Su severidad puede ir desde sutiles cambios cognitivos o neuropsiquiátricos, hasta un estado de coma. Los síntomas y signos clínicos más frecuentes son asterixis, agitación psicomotriz, alteraciones conductuales, letargo, extrapiramidalismo, convulsiones, entre otros, que puede

fluctuar durante el tiempo. Está mejor caracterizada en el paciente con HCA que en FHA, donde suele ocurrir más temprano en la evolución.(6). Es importante conocer la clasificación del sistema O 'Grade. Esta es la más utilizada, clasificando la FHA desde el tiempo de inicio de la ictericia a la aparición de la encefalopatía en aguda (0 a 1 semana), subaguda (1 a 4 semanas). Estas se relacionan con mayor frecuencia a insultos agudos, como fármacos, y aguda (4 a 8 semanas), a otras etiologías como hepatitis autoinmune o enfermedad de Wilson, donde la injuria hepática puede perpetuarse y empeorar su pronóstico sin TH. (6).

La fisiopatología no está del todo clara, se sabe que hay distintas sustancias asociadas con neuroinflamación, por ejemplo, ácidos biliares y xenobióticos, pero trabajos recientes resaltan el rol sinérgico de la hiperamonemia y la inflamación sistémica. La hiperamonemia no es causada únicamente por el aumento en la producción a nivel del enterocito, secundario a la disbiosis, sino también a la disminución en la eficacia del círculo de la urea a nivel hepático y/o la presencia de un corto circuito portosistémico. En cuanto al estado inflamatorio sistémico, existen niveles aumentados de interleucina 6 y 17, factor de necrosis tumoral alfa, disminución del conteo de linfocitos, disminución del HLA – DR, además a nivel del sistema nervioso central, en el astrocito, los altos niveles de glutamina pueden causar un aumento en la estimulación de los receptores glutaminérgicos y receptores GABA, los cuales son canales iónicos selectivos a Na^+ , K^+ y Ca^{2+} , cualquier estimulación sostenida resulta en daño osmótico debido a la entrada excesiva de iones y agua (excitotoxicidad)(6).

Los cambios en la hemodinamia de la circulación cerebral, pueden variar según la etapa de la evolución, de una franca disminución a un aumento significativo que condicione a hiperemia y mayor edema, pero de etiología vasogénico (6,7,8).

Con el aumento del amonio, este metaboliza a glutamina en el músculo y en los astrocitos, con el objetivo de mantener la osmolaridad, se da el intercambio con otros componentes como la taurina, y así evitar el edema celular. Sin embargo, estos mecanismos tienen eficacia de forma crónica, razón por la que es más frecuente ver edema cerebral en la falla hepática aguda.

Todos los pacientes deben tener una evaluación mediante estudios de imágenes, lo ideal es realizar resonancia magnética cerebral (RMN), pero puede realizarse también tomografía axial computarizada (TAC), lo cual es más accesible en nuestro medio y un electroencefalograma (EEG). (11) Lo anterior permite excluir otras causas de encefalopatía como medicamentos, alteraciones metabólicas, infecciones, convulsiones, trombosis, sangrado, entre otros. Además, si el paciente en la evolución presenta un nuevo deterioro siempre deben actualizarse las imágenes y descartar todos los diagnósticos anotados. Los niveles de amonio en sangre se miden por recomendación de las guías, pero su interpretación debe ser cautelosa y en caso de ser normales, debe plantearse otras posibilidades diagnósticas, con un valor predictivo negativo (VPP) cercano 80%. Si son altos, no deben utilizarse como criterio diagnóstico de EH, en el contexto agudo, pero en crónico, sí se consideran los niveles altos de amonio como predictores de mayor riesgo de presentar EH. (11,13)

La frecuencia con la que se presentan complicaciones severas ha disminuido aproximadamente a un 20%; sin embargo, cuando existe hipertensión endocraneana asociada la mortalidad puede llegar a ser hasta de un 50% (9).

Clasificación	Semanas entre el inicio de la ictericia y la encefalopatía
Sistema O 'Grade	
• Hiperagudo	0 a 1
• Agudo	1 a 4
• Subagudo	4 a 12
Sistema Japonés	
• Fulminante	0 a 8
• Inicio tardío Subclase: Agudo Subclase: Subagudo	0 a 1 >1 a 8

Tabla 1. Sistema de clasificación de la falla hepática aguda. Adaptado de Vasques, et al, Acute liver failure, Current Opinion in Critical Care 28(2):p 200, April 2022. |

Clasificación de la encefalopatía hepática (EH) según los criterios de West Haven.

Etapa I:

Estado mental deteriorado con creciente necesidad de dormir, dificultad para hablar

Etapa II:

Reducción significativa del estado mental con trastornos de orientación, deterioro pronunciado de la memoria (somnolencia: grave somnolencia)

Etapa III:

Alteración de alto grado de la conciencia (Sopor: el paciente mayoritariamente duerme, pero se despierta), pérdida de orientación, confusión, habla incoherente, disminución de la respuesta a estímulos dolorosos.

Etapa IV:

Inconsciencia sin respuesta a estímulos dolorosos (coma).

Tabla 2. Criterios de West Haven. Adaptado de Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy—definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3): 716e21.

Hemostasia

Es un elemento fundamental de la FHA. Refleja el impacto del daño hepático donde existe un desbalance entre los factores procoagulantes, los anticoagulantes y el sistema fibrinolítico (14,1). Se analizan los componentes inicialmente por separado y luego cómo la sumatoria de alteraciones en las tres fases del modelo celular conduce a distintos fenotípicos clínicos.

a. Plaquetas

Pueden presentar trombocitopenia, pero no es frecuente en FHA, tiene relación con aumento en la mortalidad y su etiología es multifactorial. Secuestro esplénico por la hipertensión portal, disminución de la producción hepática de trombopoyetina, supresión medular secundaria a alcohol, fármacos antivirales. En algunos casos, el consumo de plaquetas podría generar su agregación y activación, lo cual también se ha visto *in vitro* en la circulación general secundario probablemente al estrés oxidativo. El factor de Von Willebrand (FvW), una glicoproteína producida a nivel endotelial, tiene como función favorecer la agregación plaquetaria, generando unión entre ellas, también se encuentra aumentado en estos pacientes, con un consecuente estado de hipercoagulabilidad. (14,15,24).

b. Factores de coagulación

Todos los factores de coagulación son producidos a nivel del hígado, excepto, el factor VIII (antihemofílico A), que se produce en el endotelio y se encarga de la activación plaquetaria cuando existe una lesión endotelial. Esto causa liberación de citocinas, que estimula aún más la producción de este factor muy elevado en enfermedad hepática. (14,19) Los anticoagulantes naturales, como la proteína C, S y antitrombina, están disminuidos, en un rango de 10 a 65%, respecto al normal. El fibrinógeno, tiene afectación muy variable, donde los niveles pueden ser elevados, normales o disminuidos. (14) Además, niveles bajos del inhibidor plasmático del factor tisular (TFPI), el cual bloquea la iniciación de la cascada del modelo celular. (16,18)

c. Fibrinólisis

Todas las proteínas involucradas en este proceso tienen producción hepática, con excepción del activador de plasminógeno tisular y el PAI 1 (inhibidor del activador del plasminógeno que favorece el desbalance (16, 20).

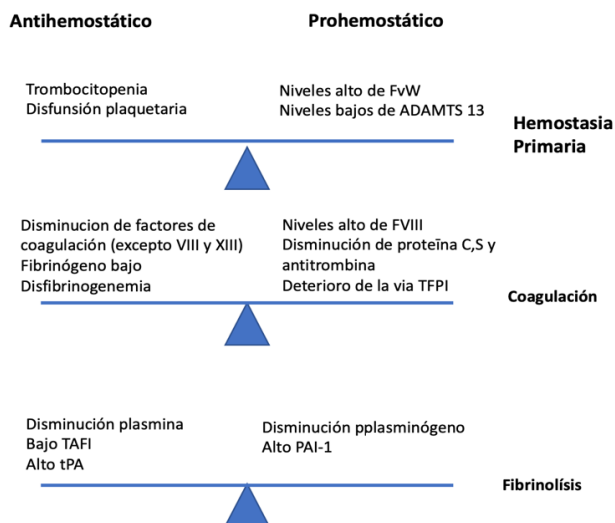


Figura 2. Adaptado de Jody L. Kujovich, Coagulopathy in liver disease: a balancing act. M.Rudler, et al. (2021) Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy, Clin Liver Dis. 2021 May;25(2):393-417.

Estudio etiológico

Como se estableció al inicio de este protocolo, el objetivo es dar puntos clave clínicos de laboratorio y gabinete para la sospecha de una etiología determinada, por su impacto pronóstico y terapéutico. Las principales causas descritas en la de literatura internacional coinciden en incidencia al menos en las primeras de causas. Refiérase a la Tabla 3, en la que se resumen.

Causa	Prevalencia	Datos clínicos	Gabinete y laboratorio
Paracetamol	39-45%	Niveles muy elevados de transaminasas, progresión clínica rápida, acidosis metabólica, lesión renal aguda, historia clínica de ingesta incidental o escalonada.	Niveles de paracetamol en sangre
Toxicidad por otras drogas	8-13%	Historia clínica, resto de estudios negativos, curso subagudo, fármacos con mayor frecuencia descritos (antituberculosos, principal isoniazida, nitrofurantoina, valproato, fenitoína, AINES, estatinas). <i>Amanita phalloides</i> : síntomas gastrointestinales severos posterior a la ingesta, lesión renal aguda, deshidratación. Idiosincrática: sospecha por historia clínica, con el resto de exámenes negativos	Niveles de fármacos en sangre cuando es posible. Tóxicos en orina

Virales	HAV: 4% HBV: 7% HSV: 0.5%	Virus hepatotropos: Elevaciones moderadas a severas de transaminasas (5 a 10 veces valor normal), uso de drogas intravenosas, conductas sexuales de riesgo, diagnóstico previo de infección crónica por HBV. HSV: las lesiones vesiculares a nivel de piel y/o mucosas, no siempre están presentes al momento del diagnóstico, debe preguntarse por el antecedente.	anti HAV IgM HBV HBsAg, anti-HBc IgM HBV DNA. anti-HEV IgM anti-HSV IgM anti VZV IgM, serologías por CMV, HSV, EBV, parvovirus y PCR por VZV, serología por HIV.
Hepatitis autoinmune	5%	Paciente joven, con globulinas elevadas, en quienes los anticuerpos están positivos en la mayoría de los casos, pero no en todos en el momento agudo. La existencia de otra enfermedad autoinmune debe aumentar la sospecha. Curso subagudo, podrían estar los anticuerpos positivos o no en agudo.	ANA y/o ASMA, SLA y LKM-1y LC1
Síndrome de Budd-chiari	2%	Dolor abdominal, ascitis, hepatomegalia, en el ultrasonido hay pérdida del flujo doppler en la venas hepáticas, y flujo reverso en la vena portal	Ultrasonido doppler eje esplenoportal

Malignidad	1%	Historia previa personal de cáncer, hepatomegalia masiva, FALC muy elevada.	TAC o preferiblemente resonancia
Congestión hepática	4%	Historia personal de insuficiencia cardiaca o respiratoria, inestabilidad hemodinámica, transaminasas muy elevadas, lesión renal, mejoría de todos los hallazgos luego de mejoría hemodinámica.	Ecocardiograma, NT pro BNP, US abdomen
Enfermedad de Wilson	3%	Paciente joven (menos de 20 años), con anemia hemolítica autoinmune, lesión renal, ácido úrico disminuido, antecedente heredofamiliar positivo, diagnóstico previo ya conocido de EH.	Cobre sérico, ceruloplasmina, análisis ocular con lámpara de hendidura, análisis genético.
Embarazo Hígado graso agudo del embarazo (HGAE)/Hemólisis, elevación de transaminasas y bajo conteo plaquetario (HELLP)	1%	Mujer embarazada, en el segundo o tercer trimestre, con dolor abdominal predominante en epigastrio, náuseas, vómitos, hipertensión arterial, APP positivo. HELLP: anemia microangiopática, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia HGAE: Tercer trimestre de embarazo,	Sub beta HCG, US abdomen, ácido úrico.

		hipoglucemia, poliuria, polidipsia, niveles bajos de ácido úrico.	
Indeterminada	14%	Todos los estudios previos negativos.	anti-HEV IgM Anti- HCV/HCV RNA, anti- CMV/CMV DNA, anti- EBV/EBV DNA, exámen toxicológico

Tabla 3. Estudio etiológico: adaptado de los siguientes artículos.

1. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.(21)
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, 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;137:947–954. (22)
3. Tan AC, Van Krieken JH, Peters WH, Steegers EA. Acute fatty liver in pregnancy. *Neth J Med*, 60 (2002), pp. 340 (23)

1. Hepatotoxicidad inducida por fármacos (Drug Induce Liver Injure) DILI.

A. Paracetamol:

La sobredosis con paracetamol, descrita en toda la literatura como la causa más frecuente de FHA, puede ser intencional o accidental, en el caso de la intencional, asociado a ideaciones suicidas, podría estar acompañado de ingesta excesiva de alcohol o consumo de otros fármacos y ocurre con una ingesta aguda mayor o igual a 10 gramos. Cuando es accidental, con una presentación conocida como escalonada, donde existe el consumo excesivo por varios días para alivio del dolor y se genera una dosis alta acumulada. Esta última asocia peor pronóstico condicionado por su mayor asociación con falla multiorgánica (26).

En el caso de que se documenten niveles elevados de paracetamol en sangre, pero en la presentación clínica exista poca elevación de transaminasas, lesión renal aguda en una evolución muy temprana, acidosis metabólica importante, debe plantearse la probabilidad de que exista otro fármaco causal o asociado, por ejemplo, salicilatos, antidepresivos tricíclicos, metanol que causen disfunción mitocondrial directa.

Los pacientes con menores reservas de glutatión tienen mayor susceptibilidad a presentar falla hepática por sobredosis de paracetamol como es el caso de los que consumen crónicamente fenitoína, obesos, etilistas (26).

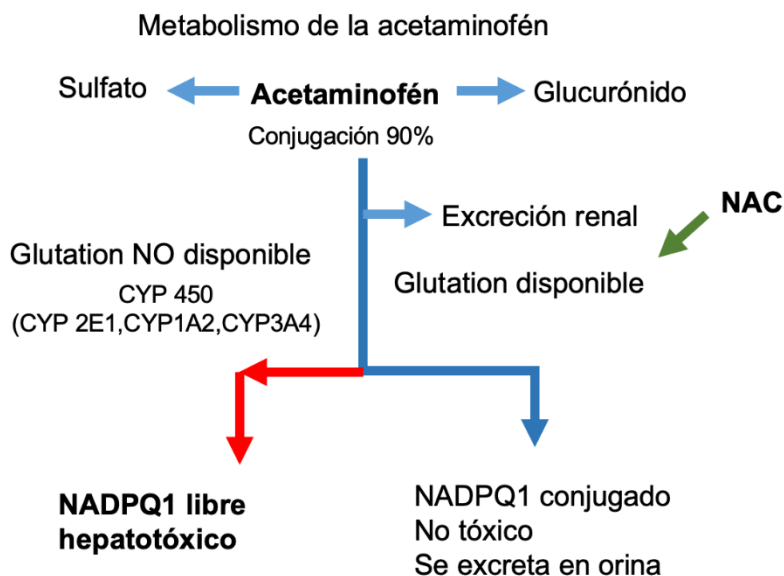


Figura 3. Metabolismo de la acetaminofén. Adaptado de: Burns M, et al. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and diagnosis. UpToDate 2016.

N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), citocromo P450, N-acetilcisteína (NAC).

B. Otros fármacos

En cuanto a lo descrito con otros fármacos, es más frecuente en personas mayores de 60 años, y la presentación asociada a FHA es aproximadamente un 10% del total de los DILI, siendo más frecuente en el daño hepatocelular que la presentación colestásica, que habitualmente tiene un curso más subagudo. Dentro de las clases de fármacos más asociados con DILI se encuentran los antituberculosos, anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos, propiltiuracilo. En muchos casos no se logra tener con detalle la historia completa sobre la ingesta reciente y detallada de los fármacos consumidos en los últimos 6 meses, por lo que termina siendo un diagnóstico de exclusión. La figura 4 da ejemplos de fármacos de uso frecuente en la práctica clínica (16)(29)(30).

Drogas ilícitas como cocaína o metanfetaminas pueden causar lesión hepática aguda mediada por la isquemia aguda, presentado también aumentos importantes de las transaminasas, la deshidrogenasa láctica, y rápido deterioro renal, que mejora rápidamente al mejorar la hemodinamia. El de riesgo de presentar DILI puede aumentarse con la reactivación de una infección viral, por lo que siempre debe excluirse como etiología concomitante (29).

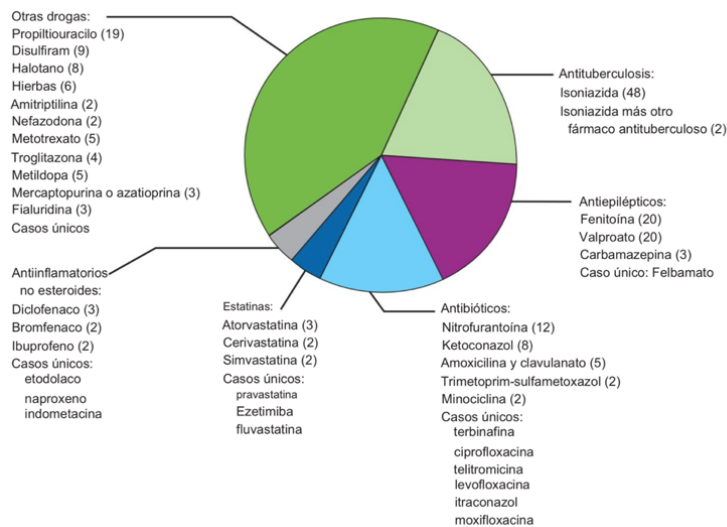


Figura 4. Tomado de The Lancet, 376(9736), Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J, Acute Liver Failure, pág 422. Copyright (2010). Causas por drogas de falla hepática aguda diferente de acetaminofén, que requirieron trasplante hepático de emergencia en Estados Unidos, de 1987 a 2006. (16)

2. Hepatitis virales

HVB es la causa más frecuente FHA asociada a los virus de hepatotropos, como infección de novo, asociada a virus delta o en enfermedad crónica que se reactivó. El tratamiento en agudo disminuye la carga viral, lo cual se asocia con mejoría en el pronóstico. La reactivación en el contexto de enfermedad crónica ocurre con mayor frecuencia en casos donde el paciente está bajo inmunosupresión, como el caso de trasplante de órgano sólido, quimioterapia, o farmacológica durante el tratamiento de enfermedad autoinmunes. Esta reactivación tiene una mayor mortalidad que la infección primaria. HVA debe sospecharse en pacientes que vivan en zonas con alto riesgo de contaminación de las aguas, también si se conoce epidemiológicamente que se describieran brotes en una zona o comunidad, el riesgo general de progresión a FHA en agudo es menor del 1%. (31)

Otras hepatitis virales, por HVS, VVZ y CMV son infrecuentes, sobre todo de forma aislada, pero sin duda debe considerarse para establecer una terapéutica de forma concomitante al tratamiento de soporte, y tiene mayor prevalencia en pacientes con inmunocompromiso (31).

El porcentaje de pacientes que al final del estudio, no se le logra determinar la causa no es despreciable. Puede ser tan alta como una serie de casos descrita en Tailandia que llega a ser hasta de un 69%, por lo que debe pensarlo en causas difíciles de diagnosticar o muy infrecuentes, como infecciones virales no determinadas, consumo de drogas lícitas o ilícitas, xenobióticos, infección por hepatitis E. En el caso de esta última puede en la etapa aguda tener serologías negativas, principalmente en pacientes inmunocomprometidos y debería realizar carga viral. Se describen muchos casos que se han catalogado como idiosincráticos por drogas, pero en realidad eran infecciones por HVE (31).

3. Enfermedad de Wilson

En Costa Rica, resulta relevante conocer con más detalle esta patología, ya que tiene una prevalencia alta comparada con la descrita internacional de 4.9 casos por cada 100.000 habitantes (32).

El cuadro clínico más frecuente cuando se presenta como FHA corresponde a Anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs directa negativa, en persona joven (menos de 20 años), relación bilirrubina total con fosfatasa alcalina elevada. En un 50% hay presencia de anillos de Kayser-Fleischer. Hay niveles bajos de ceruloplasmina, los cuales deben interpretarse con cautela porque otras etiologías también pueden disminuirlos. El ácido úrico está disminuido, y los niveles de cobre en orina y sangre muy elevado (32). Dentro de las causas de la falla aguda, puede ser el incumplimiento del tratamiento crónico en un paciente que ya tenía el diagnóstico de forma previa.

4. Hepatitis autoinmune

Es una enfermedad crónica del hígado, de causa no clara, que afecta más mujeres de mediana edad. Se caracteriza por elevación de las transaminasas y la inmunoglobulina G, autoanticuerpos e infiltrado inflamatorio portal con hepatitis de interfase en la biopsia

hepática. No hay una característica patognomónica y es importante la respuesta rápida a esteroides (1,4).

5. Síndrome de Budd-Chiari

Debe sospecharse en todo paciente que asocie importante dolor abdominal al ingreso, con ascitis, hepatomegalia, en el ultrasonido hay pérdida del flujo Doppler en las venas hepáticas, y flujo reverso en la vena portal. Se origina por la obstrucción del retorno venoso de las venas hepáticas, la vena cava inferior o la aurícula derecha. Debe mantenerse la sospecha en pacientes con esta presentación clínica, que al inicio podrían tener todos los estudios negativos. (4).

6. Asociadas al embarazo

Toda paciente en edad reproductiva debe tener de entrada una prueba de embarazo. Existen patologías como el síndrome HELLP, que incluye anemia microangiopática (anemia hemolítica con coombs negativo), elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia, más frecuente en el segundo o tercer trimestre asocian dolor abdominal predominante en epigastrio, náuseas, vómitos, hipertensión arterial. También el hígado graso agudo del embarazo, se observa más en el tercer trimestre del embarazo, poco frecuente, pueden utilizarse cuando se sospecha el diagnóstico los criterios de Swansea, que incluyen parámetros como el amonio, ácido úrico, creatinina, y clínicos como poliuria y polidipsia. Siempre deben tener valoración por Ginecología y obstetricia para su abordaje conjunto (10,13).

Biopsia hepática

No existe suficiente evidencia que respalde realizar una biopsia en todos los pacientes con falla hepática aguda, aunque se desconozca la causa, a menos que la sospecha diagnóstica modifique la terapéutica. Por ejemplo, si se sospecha hepatitis autoinmune, para valorar el beneficio de dar esteroides a dosis altas, o cuando hay sospecha de otras etiologías infiltrativas/neoplásicas, en pacientes candidatos a trasplante hepático, siempre tomando en cuenta, que sea mayor el beneficio que el riesgo de complicaciones, ante la presencia

frecuente compromiso hemodinámico y de coagulopatía. Se recomienda la biopsia hepática transyugular, sobre otros métodos (33).

Laboratorios y gabinete general

A continuación, se adjunta una tabla, la cual resume los exámenes de laboratorio y gabinete básico, que debe tener todo paciente al momento de su ingreso al servicio de hospitalización.

Laboratorios básicos al ingreso	
General	
<ul style="list-style-type: none"> • TP, INR, fibrinógeno • Tromboelastografía • Hemograma • Grupo y Rh • Sub beta HCG (mujeres) • Deshidrogenasa láctica • Creatinina, Nitrógeno ureico • Bilirrubinas, transaminasas, Gamma-glutamil transferasa, Fosfata alcalina, albúmina • Exámen general de orina • Electrolitos completos • Ácido úrico • Gases arteriales con lactato • Amonio arterial • Creatinina kinasa • Lipasa ó amilasa 	
Viral	
<ul style="list-style-type: none"> • HBsAg, anti-HBc IgM (HBV DNA), delta if positive for HBV, anti HAV IgM, anti-HEV IgM anti-HSV IgM, anti VZV IgM, CMV, HSV, EBV, parvovirus y VZV PCR. • Serologías por EBV, CMV, HIV, VZV, HSV 	
Tóxicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de acetaminofén • Tóxicos en orina 	
Autoinmune	
<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulinas • ANA, ASMA, ANCA P, AMA, Anticuerpo contra el antígeno soluble hepático. 	
Metabólico	
<ul style="list-style-type: none"> • Niveles de cobre sérico, ceruloplasmina 	

<ul style="list-style-type: none"> • Ferritina, hierro sérico
<p>Gabinete</p> <ul style="list-style-type: none"> • TAC cerebro sin contraste • US de abdomen completo, con Doppler de eje esplenoporal • Radiografía de tórax

Tabla 4. Laboratorios y gabinete básico. Adaptado de Shingina, Alexandra MD, et al CLINICAL GUIDELINE Acute Liver Failure Guidelines, The American Journal of Gastroenterology, pág.121.

Dónde manejar el paciente con falla hepática aguda

Las guías internacionales recomiendan que el paciente identificado en falla hepática aguda debe ser comentado de inmediato con la unidad de cuidado crítico para su manejo, sea o no posible el trasplante, con el objetivo, de ofrecerle las medidas de soporte disponibles. En caso de no tener contraindicaciones absolutas para trasplante hepático, debe ser comentado en programa de inmediato. Esto se debe a que el signo definitorio en paso de injuria hepática a falla hepática es la encefalopatía, lo cual tiene una relación directa con el pronóstico. Otros indicadores de la necesidad de transferir al paciente son la coagulopatía, hipoglicemia y la acidosis metabólica (1,2,26).

Incluso, se recomienda, en pacientes con injuria hepática severa, ante la evolución poco predecible, considerar transferir a un centro que cuente con ambas unidades.

En caso de que el paciente se encuentre en un centro que no cuente con UCI ni programa de trasplante hepático y se va a realizar el traslado, debe valorarse si el paciente ya presenta encefalopatía grado II o mayor, la necesidad de intubación endotraqueal, para un traslado seguro, y optimizar previamente la hemodinamia con fluidoterapia o vasopresores según corresponda, así como un adecuado acceso vascular (1) (2) (26) (34) (35).

COMPLICACIONES

General

Existe evidencia clara del beneficio de la N-acetilcisteína, en el contexto de sobredosis con paracetamol, pero también en casos de FHA inducida por drogas y en isquemia, o en el contexto de FHA de la cual inicialmente se desconoce la causa (1,34,36).

Neurológicas

La encefalopatía es un punto fundamental en la FHA, su fisiopatología fue discutida anteriormente. Con grado variable, las formas más severas pueden conducir a alteración del estado de la conciencia que amerite intubación endotraqueal, probablemente secundario a edema cerebral, el cual condiciona a su vez a hipertensión endocraneana. Factores de riesgo para desarrollar hipertensión endocraneana se consideran: el cuadro hiperagudo, paciente joven, los niveles de amonio persistentemente elevados desde el ingreso, principalmente por encima de 200 micromoles por litro, cualquier otra situación que genere disfunción circulatoria, requerimiento de soporte vasopresor, un fenotipo inflamatorio como en la infección y la lesión renal aguda (1,36,37).

Clínicamente, signos como el estado de conciencia, bradicardia, hipertensión persistente, y midriasis, hablan de la posibilidad de edema cerebral e HIC; sin embargo, estos hallazgos tienen muy poca sensibilidad y podrían aparecer tardíamente, por lo que la valoración de estas variables debe ser frecuente.

En cuanto al neuromonitoreo invasivo, la evidencia no respalda su uso generalizado, solo en casos de muy alto riesgo y sospecha clínica elevada en centros con experiencia, ya que se ha concluido que no aporta beneficio. Por el contrario, podría aumentar el riesgo de complicaciones como sangrado e infección.

El papel del TAC de cerebro en este contexto, es únicamente excluir complicaciones como sangrado y herniación, ya que su sensibilidad y especificidad para edema cerebral es muy baja. Tiene mayor rentabilidad la resonancia magnética y estudios de medicina nuclear con el PET y SPECT; no obstante, en el medio su accesibilidad es mucho más limitada (36,37).

Se puede realizar ultrasonido doppler, el cual permite de forma indirecta valorar los cambios hemodinámicos en la circulación cerebral de forma no invasiva. Se realiza mediante una ventana transtemporal, estimando la velocidad del pico de flujo en la arterial cerebral media, el cual se deriva de la medición de la velocidad sistólica, diastólica, y media ($IP = V_s -$

Vd/Vm) y el índice de resistencia ($IR = V_s - V_d / V_s$). Esto permite estimar la presión intracraneal, además, de patrones de bajo o alto flujo sanguíneo cerebral, ya que el aumento del FSC podría anticiparse al aumento en la PIC. También puede valorarse la saturación venosa a nivel del bulbo de la yugular, donde saturaciones mayores al 80% relacionan con vasodilatación y menores de 55% con isquemia. Estos resultados deben interpretarse en el contexto del paciente, ya relacionar la causa con los hallazgos encontrados. La medición del diámetro de la vaina del nervio óptico (DVNO) permite mediante la fórmula $111.92 + 77.36 \times DVNO$ estimar un valor de PIC. El uso de estas valoraciones no invasivas es particularmente útil en el paciente, ya que su estado de conciencia no permite valorar cambios que indiquen edema cerebral y anticiparse a sus complicaciones, por ejemplo, en el paciente bajo sedación profunda (38).

Fisiopatológicamente, el tratamiento preventivo de complicaciones neurológicas se centra en disminuir la producción y aumentar el aclaramiento de la hiperamonemia disminuir el proceso inflamatorio primario y/o secundario a otras causas. La primera estrategia, en casos de encefalopatía leve podría ser el inicio de lactulosa o rifampicina, aunque los estudios en el contexto de falla hepática aguda no los respaldan. En el caso de encefalopatía grado 3, se recomienda valorar la opción de intubación endotraqueal, con el objetivo de disminuir el riesgo de broncoaspiración y sus complicaciones asociadas, con mayor fuerza en los paciente candidatos a trasplante, pero debe individualizarse. En un estadio de encefalopatía de grado 4 de coma, se requiere una intubación endotraqueal y ventilación mecánica con el objetivo de brindar, una ventilación neuro y neumoprotectora para evitar hipercapnia y barotrauma pulmonar. En este contexto, se recomienda la sedación con Propofol, con el objetivo de proteger de hipertensión endocraneana y disminuir el riesgo de convulsiones (10). Si hay convulsiones, debe realizarse electroencefalograma e iniciar tratamiento anticonvulsivante, pero no se recomienda el tratamiento profiláctico.

En estudios recientes se ha logrado mediante la hemofiltración continua en casos seleccionados considerados como pacientes de alto riesgo de edema cerebral (jóvenes, inicio rápido de la ictericia al tiempo de la presentación, estado inflamatorio, niveles de amonio mayores de 150 a 200) disminuir la asociación de edema cerebral (37).

Siempre deben descartarse otras causas de encefalopatía, como etiología principal o contribuyentes al proceso, tales como hiponatremia, hipoxia, fármacos sedantes, acidosis, hipoglicemia, evento cerebrovascular, infección, convulsión, entre otros (37,38).

Cardiovascular

El componente cardiovascular puede verse afectado de forma multifactorial, ya que existe un estado hiperdinámico y puede haber vasoplejia. El perfil hemodinámico es el clásico, hipotensión, resistencias vasculares sistémicas (RVS) disminuidas, y GC elevado. Las RVS suelen estar disminuidas, asociado a la producción de citocinas y endotoxinas circulantes que causan efectos proinflamatorios, por el efecto de la lesión hepática inicial y la posible contribución de asociación o no con sepsis tempranamente. La acidosis metabólica, contribuye a mayor vasoplejía. Existe un menor aclaramiento hepático del lactato, el cual normalmente se absorbe como resultado de la gluconeogénesis, pero en la lesión hepática, la absorción disminuye y la liberación aumenta como resultado de la glucólisis acelerada y la reducción de la gluconeogénesis. La interpretación del lactato debe hacerse con cautela, en estadios tempranos, podría reflejar disminución del volumen circulante efectivo, pero tardíamente, más bien, el grado de afectación hepática y no tanto la perfusión tisular, y sus niveles persistentemente elevados, tienen relación con pobre pronóstico (1,10).

También puede haber hipovolemia, asociado a baja ingesta de líquidos, aumento en las pérdidas por vómitos. El estado del volumen circulante efectivo debe objetivarse, ya que el paciente podría estar en anasarca, con edemas periféricos importantes, que lleven a confusión al momento de guiar la terapia de reanimación, para lo cual el US es una herramienta útil al lado de la cama paciente. En casos muy severos podría llegar a ser necesario colocar un catéter de Swan Ganz para evaluar las presiones de llenado y el GC con el fin de guiar la reanimación.

La monitorización hemodinámica no puede basarse únicamente en las cifras tensionales, sería un error, ya que se debe valorar la microcirculación en el proceso de la reanimación. El ecocardiograma permite excluir otras causas de choque, como obstructivo y cardiogénico. Además, el ultrasonido permite guiar la fluidoterapia, ya que inicialmente puede haber respuesta, pero debe evitarse llevar a sobrecarga de volumen. En caso de requerir fluidoterapia, la evidencia respalda el uso de cristaloides, sobre coloides.

El papel de la albúmina en FHA no está bien estudiado, pero es claro en los estudios el beneficio en caso de sepsis severa y shock séptico, excepto, en el contexto de trauma craneoencefálico, por lo que podría concluirse que en el escenario correcto, corresponde también una herramienta adecuada para la reanimación (3, 39). Si se documenta afectación miocárdica global, podría estar asociado al estrés sistémico agudo y la liberación de altas concentraciones de catecolaminas (43). El objetivo del tratamiento es restablecer la perfusión sistémica y el aporte de oxígeno a los órganos (39,40).

No existe evidencia que respalde una cifra tensional estándar como meta, pero podría concluirse de estudios de cifras metas en otros contextos, que pacientes jóvenes, que no eran previamente conocidos hipertensos, podría ser necesario, una PAM de al menos 65mmhg, mientras que uno mayor, con hipertensión preexistente, podría ocupar aproximado 75mmhg. Lo ideal sería contar con mediciones invasivas de la presión arterial, mediante la colocación de una línea arterial. Si se sospecha hipertensión endocraneana, podría requerirse PAM más elevadas para conservar la presión de perfusión cerebral y requerirse una meta de 80mmHg, o individualizada si se cuenta con la medición invasiva de PIC. (26, 40,41).

En caso de requerir vasopresores, el de elección se considera la norepinefrina y de segunda línea la vasopresina.

En caso de que exista hipotensión refractaria, luego de las intervenciones dirigidas a la causa del shock, primero debe replantearse la etiología y luego la probabilidad de insuficiencia suprarrenal relativa. Los esteroides no disminuyen la mortalidad en este contexto, pero sí disminuyen los niveles de vasopresores requeridos (1,40).

Ventilatorio

Los pacientes tienen alto riesgo de presentar lesión pulmonar aguda que puede llegar a comprometer la mecánica y/o el intercambio ventilatorio; esto podría llevar a requerir intubación endotraqueal y ventilación mecánica. Aproximadamente un 21% presenta SDRA a las 72 horas de ingreso, lo cual los condiciona a mayor tiempo de ventilación mecánica, estancia en UCI y requerimiento de vasopresores (45,46).

Riesgo de neumonía por broncoaspiración, por la condición neurológica, atelectasias por el encamamiento, disminución de la compliance pulmonar, congestión por sobrecarga de aporte de fluidos durante el proceso de reanimación inicial o por falla cardiaca. Por lo anterior, deben anticiparse estas complicaciones; un ejemplo claro es anticipar por condición neurológica quienes tienen contraindicado la vía oral o que requieran intubación tempranamente (45,46). En los pacientes que se encuentren bajo ventilación mecánica, existe evidencia amplia del beneficio de la ventilación neumoprotectora en cuanto a mortalidad, siempre individualizando las metas, según la presencia o no de edema cerebral. Mantener la normocapnia permite evitar vasoconstricción y vasodilatación cerebral.

Algunas etiologías menos frecuentes de hipoxemia donde las más prevalente como atelectasia, neumonía, sobrecarga de volumen, se descartaron, puede ser el síndrome hepatopulmonar, el cual puede verse en hepatitis hipérico/isquémicas y debe ser excluido con un ecocardiograma con burbujas.

En caso de que el paciente tenga una importante cantidad de líquido ascítico, el cual cause restricción mecánica para la ventilación, existe beneficio de una paracentesis terapéutica.

Si se anticipa una ventilación prolongada, debe plantearse la necesidad de traqueostomía tempranamente (47).

Metabólico/Gastrointestinal

Es menos frecuente un impacto grave en el componente de función metabólica hepática en el contexto agudo que en el crónico, sin embargo, la malnutrición tiene una relación directa con la morbimortalidad. Una adecuada nutrición tiene impacto en la severidad de la enfermedad, inmunomodulación, disminuye el riesgo de sangrado digestivo, genera una menor pérdida de porcentaje de músculo y una menor estancia hospitalaria. Se parte en la mayoría de los casos de un adecuado estado nutricional, donde el objetivo es mantenerlo en contexto de un estado catabólico (51,53).

Debe priorizarse la vía enteral para dar el soporte nutricional y únicamente en casos donde este contraindicada, como shock con altos requerimientos de vasopresores, o disfunción intestinal por tiempo prolongado puede utilizarse la vía parenteral. Si el estado de conciencia no permite mantener la vía oral debe colocarse una sonda nasogástrica o nasoyeyunal según

corresponda. Evidencia reciente no recomienda el inicio temprano de la nutrición parenteral en los primeros 5 a 7 días de ingreso a unidad de cuidados intensivos. El aporte calórico y proteico debe apegarse al manejo del paciente crítico, correspondiente a kcal totales 20 1 a 1.5gr/kg/día de proteína que no aumentó el riesgo de encefalopatía. En caso de hiperamonemia severa puede elegirse el límite inferior (1,51,52).

Si se requiere utilizar nutrición parenteral, que la literatura internacional indica que podría ser hasta un 25% de los pacientes debe tenerse precaución si sospecha disfunción mitocondrial, por el riesgo de alteración en el metabolismo lípido y aumentar el daño hepático. La misma precaución cuando se utilice para sedación el propofol. Existe también una alteración el metabolismo de los aminoácidos, como el triptófano, y aminoácidos aromáticos, donde su infusión a dosis altas puede aumentar la concentración de amonio, y aumentar el edema cerebral. Deben monitorizarse los niveles de amonio (49,50,52).

La información nutricional previa establece si hay factores de riesgo para déficit de vitaminas, por ejemplo, antecedente de etilismo con déficit de vitamina B12 y tiamina o antecedente de pancreatitis y déficit de vitaminas liposolubles (52).

Pueden asociar trastornos hidroelectrolíticos, principalmente con alteraciones en el magnesio, potasio y fósforo, los cuales están elevados, o disminuidos según la etiología y la asociación o no con afectación renal.

La hipoglicemia es multifactorial asociada a la disminución en la gluconeogénesis hepática, aumento de la extracción hepática de glucosa, disminución del aporte, por lo que debe monitorizarse los niveles de glucosa cada 2 horas por micrométodo. Es más frecuente verla en pacientes con FHA por paracetamol, que asocian lesión renal aguda. En caso de hipoglicemia, pese al aporte enteral debe agregarse solución glucosada al 10% IV para un aporte de glucosa de 1,5 a 2 gr/kg/día (1,53).

También debe evitarse la hiperglicemia, por su efecto deletéreo en los pacientes con hipertensión endocraneana, manteniendo glicemias meta entre 150-180mg/dl (1,50,52).

El uso de inhibidores de bomba de protones puede aumentar el riesgo de neumonía asociado al ventilador, e infección por *Clostridioides difficile*. De tal manera podría suspenderse una vez se inicie la nutrición enteral, ya que esta intervención ha evidenciado una disminución en el riesgo de sangrado digestivo (50).

Endocrinológico

Si se sospecha insuficiencia suprarrenal relativa secundaria (hasta un 60% de los pacientes), primero por datos clínicos, como shock refractario, podría medirse niveles de cortisol basal, los cuales son menores a <100 nmol/L, podría confirmarse con el cual es el test de estimulación de insulina. Sin embargo, las guías de práctica clínica en FHA indican que, en caso de sospecha clínica, debe agregarse esteroides en dosis de estrés, ya que mejora la respuesta a los vasopresores (55).

Renal

El porcentaje de pacientes que presentan lesión renal aguda, definido con las guías de AKI o recientemente de KDIGO es alto, hasta un 70%, de los cuales un 30% puede requerir TRR, aumentando su morbimortalidad (33). Los factores de riesgo para presentarla es FHA por acetaminofén, sepsis y respuesta inflamatoria sistémica. Dentro de las estrategias para prevenirlos está evitar la sobrecarga de fluidos y la hipovolemia, evitar la hipotensión, tratamiento temprano de las complicaciones infecciosas, así como evitar fármacos nefrotóxicos como los aminoglucósidos. La mayoría de los pacientes resuelven la lesión renal posterior a la resolución de la FHA (33). Las indicaciones para el inicio de la TRR son hiperkalemia persistente, acidosis metabólica severa, sobrecarga de volumen que no responde a tratamiento diurético, y se agrega en este contexto, hiponatremia severa e hiperamonemia persistente en paciente con alto riesgo de hipertensión endocraneana; esta última, amerita para considerar el inicio TRR tempranamente, aunque no se asocie lesión renal aguda (1,33).

Se prefiere como modalidad de TRR la hemodiálisis continua que la intermitente, para evitar fluctuaciones mayores en la presión arterial y se recomienda realizarlo con anticoagulación regional con citrato (1,3,33).

Coagulación/hematológico

La fisiopatología del desbalance en la hemostasia del paciente en falla hepática aguda se explicó previamente. La literatura internacional reporta que el riesgo global del paciente en FHA de sangrado realmente es bajo. Debe tenerse claro que las pruebas de coagulación tradicional e incluso las pruebas visco elásticas, realmente no traducen el riesgo protrombótico ni sangrado del paciente; por ello, las correcciones deben realizarse con cautela únicamente en caso de sangrado clínicamente significativo o previo a procedimientos invasivos con alto riesgo de sangrado (56,57). La corrección profiláctica podría desequilibrar más la balanza hacia el riesgo protrombótico, riesgo de lesión pulmonar aguda posterior a la transfusión de hemocomponentes, mayor mortalidad y mayor probabilidad de requerir trasplante hepático (58).

En caso de que se requiera corregir trastornos de la coagulación por las excepciones descritas, se respalda mantener un fibrinógeno entre 150 y 200 gr/l mediante transfusión de crioprecipitados, mantener plaquetas mayores o igual a 60.000 y si el INR prolongado, transfundir plasma fresco congelado para INR meta menor de 2 (59).

Todos los pacientes deben tener tromboprolifaxis con heparina a menos que tengan una contraindicación por sangrado o plaquetas <30.000 (59,60).

Infeccioso

Cualquier insulto al hígado genera un deterioro en la respuesta inmune, en el caso de la respuesta inmune innata causa alteración en la función del neutrófilo, capacidad fagocítica del macrófago, alteración en la activación inicial de la vía del complemento, causando hipocomplementemia, con consecuente alteración en la capacidad de opsonización y fagocitosis. La necrosis del hepatocito ocasiona una cascada inflamatoria, al reclutar células como linfocitos y polimorfonucleares. Esto genera liberación de agentes vasoactivos que causan agregación plaquetaria, activación la cascada de la coagulación y promueve la trombosis. (1,2).

Los procesos infecciosos bacterianos, viral y fúngicos, son frecuentes debido a las alteraciones inmunológicas agudas, aumenta con el tiempo de hospitalización y el número de invasiones. Las complicaciones pueden ser múltiples, desde neumonía por broncoaspiración o asociada a la ventilación mecánica, hasta un 50%, como la principal complicación infecciosa, bacteriemia, sobre todo luego del tercer día de estancia hospitalaria, asociadas a catéter (12%) o espontáneas (16%), reactivación de infecciones virales con mayor frecuencia por CMV, infecciones de tracto urinario (22%). Con mayor frecuencia corresponden a bacilos gram negativos entéricos, pero en la literatura, la frecuencia de cocos gram positivos va en aumento, principalmente por SAMR y enterococos. Las infecciones fúngicas se presentan en un 32% de los pacientes (61).

La presencia de complicaciones infecciosas tiene una relación directa con la mortalidad, grados mayores de encefalopatía, mayor riesgo de hipertensión endocraneana y podría contraindicar el trasplante, por lo que debe tenerse un alto índice de sospecha (1,3).

No hay evidencia que respalde la profilaxis antibiótica en todos los pacientes, pero en caso de tener datos de infección, debe iniciarse tempranamente cobertura antibiótica de amplio espectro, previa toma de cultivos que ayuden a guiar la terapia. Si el paciente presenta un importante deterioro clínico, debe darse empíricamente también cobertura antifúngica. La cobertura empírica debe guiarse según la epidemiología de cada centro.

Tanto la PCR como la PCT son buenos marcadores de inflamación, pero no necesariamente de infección. La elevación persistente o valores muy altos son más indicativos de infección. (66).

Se recomienda que, aunque el paciente no presente datos clínicos de sepsis, deben tomarse regulares cultivos, ya que permite detectar tempranamente el proceso. El deterioro neurológico, renal, hemodinámico son datos clínicos de sepsis y de la necesidad de realizar tamizaje con cultivos (1,3,66).

Resumen del abordaje de complicaciones

Complicaciones	Opciones terapéuticas	Monitoreo
<p>Neurológicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Edema cerebral • Hipertensión endocraneana 	<p>Encefalopatía leve (grado 1 ó 2: Podría utilizarse lactulosa o Rifaximina</p> <p>Encefalopatía grado 3 y 4:</p> <p>Debe valorarse según evolución intubación endotraqueal y VMA.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Medidas general de neuroprotección <p>Cabecera a 30 grados Normotermia Normocapnia (meta pCO₂ 35-42) Normoglicemia (meta 140-180mg/dl) Normonatremia</p> <p>En caso de edema cerebral e hipertensión endocraneana.</p> <p>Si se cuenta con medición de la PIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener la PIC entre 20-25. • PAM meta necesaria para procurar una PPC entre 55-60 mmHg. • Si de forma persistente la PIC >25 o hay signos clínicos se debe colocar un bolo de solución salina hipertónica 3% 20ml a pasar en 30min o manitol 150 ml a pasar en 20min. <p>Hipertensión endocraneana persistente o resistente:</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Exámen neurológico varias veces al día - Todo paciente debe tener un tac inicial, y un control en caso de deterioro. - US doppler transcraneal - Medición de la vaina del nervio óptico.

	<ul style="list-style-type: none"> • Soluciones hipertónicas con cloruro de sodio al 3% para sodio meta 155-160 • Valorar hipotermia. • Valorar si los niveles de amonio son >150micromoles/litro, Hemofiltración continua para valores meta menor a 100. • Sedación profunda: RASS – 5. fármacos de elección: precedex, propofol sobre benzodiacepinas. • Analgesia con opioide de corta acción. • Parálisis neuromuscular. • Si hay por US doppler un perfil de hiperemia o hipoperfusión para ajustar parámetros. (PAM, PPC, Hemoglobina, CO2) • Craniectomía descompresiva en casos seleccionados. <p>En caso de convulsiones</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opciones terapéuticas: fenitoína, levetiracetam. 	
Cardiovascular.	<ul style="list-style-type: none"> • Hipovolemia <p>-Reanimación con fluidoterapia, siempre evitando la sobrecarga. Se prefieren los cristaloides sobre los coloides.</p>	<p>-POCUS</p> <p>-Cuantificar ingestas y excretas</p> <p>-Colocar línea arterial para monitorizar presión arterial invasiva</p> <p>-Ecocardiograma transtorácico</p> <p>-Cálculo de delta de CO2, con gases arteriales y venosos.</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Shock distributivo/Vasoplejía <p>-PAM meta en paciente no hipertensos: 65-70mmhg, hipertensos mayor o igual a 75mmhg. (o guiar según metas de PIC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Shock cardiogénico <p>-Primera línea: Norepinefrina -Segundo fármaco: Dobutamina/Levetiracetam</p>	
Ventilatorio	<ul style="list-style-type: none"> • SDRA Leve PaO₂/FIO₂ < 300 mm Hg, moderado 100-200 mm Hg y severo < 100 mm Hg. <p>-Ventilación mecánica neumoprotectora:</p> <p>Volumen minuto bajos 6 a 8cc/kg, presión meseta <30mmHg, si posible Fio₂ <60%, Poder mecánico, Driving pressure <15. PEEP debe individualizarse, en caso de requerir uno > 12, debe vigilarse por US doppler transcraneal la</p>	<p>-Radiografía de tórax -Gases arteriales -Si hay deterioro persistente, valorar TAC de tórax -POCUS</p>

	<p>presión media de la ACM.</p> <p>Si hay SDRA severo: valorar pronóstico y parálisis neuromuscular.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipercapnia Meta CO₂ 35-40 Si existe hipercapnia: estrategia inicial, disminuir el espacio muerto si es posible, humedad activa, modificar volumen minuto, frecuencia respiratoria, tiempo inspiratorio de forma individualizado. • Insuficiencia respiratoria aguda Si hay edema cerebral pO₂ meta 90. Si solo hay afectación pulmonar: pO₂ meta 55-70. PEEP se individualiza. • Congestión pulmonar -Furosemida IV en pacientes con adecuada diuresis, TRR en casos seleccionados. • Neumonía por broncoaspiración o asociada a la VMA. • Atelectasia Inspirometría incentivada, 	
--	--	--

	<p>movilización temprana.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica prolongada -Traqueostomía temprana 	
Metabólico/Gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> • Malnutrición -Cálculo 25 a 30kcal/kg/día de peso ideal, y aporte proteico 1.2 a 1.5gr/kg/día • Hipoglicemia • Hiperglicemia • Disfunción intestinal • Sangrado digestivo • Isquemia intestinal 	<p>-Glicemia por mm cada 2 horas</p> <p>-Vigilar patrón defecatorio</p> <p>-Si hay dolor abdominal persistente, realizar US de abdomen o TAC según sospecha.</p>
Endocrinológico	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia suprarrenal relativa -Hidrocortisona 100mg IV en bolo, y luego 50mg cada 6hrs IV. 	<p>-Sospecha clínica en caso de hipotensión persistente</p> <p>-Niveles basales de cortisol</p>
Renal	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de volumen, hiperkalemia refractaria, acidosis metabólico severa (pH <7.2), anuria, uremia severa >100. Valorar TRR: HDFVVC • Hiponatremia severa y Hiperamonemia severa >150-200 en presencia de alto riesgo de edema cerebral. Valorar inicio temprano de TRR: HDFVVC 	<p>-Creatinina y electrolitos diario</p> <p>-Si hay deterioro renal gases arteriales diarios</p> <p>-Medición de gasto urinario, y balances por turno.</p>
Hematológico/Coagulación	<ul style="list-style-type: none"> • Disbalance en la hemostasia -No corregir alteraciones en las pruebas de coagulación tradicional, a menos de sangrado activo, o previo a un procedimiento invasivo de alto riesgo de sangrado, 	<p>-Control TPT, TP, INR, plaquetas diario, o más frecuente en caso de sangrado</p> <p>Tromboelastografía</p>

	<p>previo realizar tromboelastografía</p> <p>-Si amerita corrección: Si INR prolongado, transfundir PFC para INR meta <2</p> <p>Si fibrinógeno menor de 150 transfundir crioprecipitados.</p> <p>y en Trombocitopenia Solo si amerita corregir: Transfundir plaquetas si valor menor de 30.000 y las condiciones anteriores.</p>	
Infeccioso	<ul style="list-style-type: none"> ● Neumonía ● Peritonitis ● Shock séptico ● Bacteriemia <ul style="list-style-type: none"> -BGN entéricos: más frecuente -CGP: Enterococos, SAMR -Guiar el tratamiento empírico inicial según perfil de resistencias de cada centro y revisar, antibióticos recibidos por el paciente en los últimos 6 meses. ● Reactivación de infección por CMV. ● Infecciones fúngicas <ul style="list-style-type: none"> -Si hay estado de shock en paciente crítico, dar empíricamente tratamiento IV antifúngico. ● Infección de tracto urinario ● Sospechar sepsis cuando no exista otra causa clara de mayor deterioro de la encefalopatía, aumento en el nivel de bilirrubinas, ó datos de respuesta inflamatoria sistémica. 	<ul style="list-style-type: none"> ● Siempre: Hemocultivos, Urocultivo, cuando se sospeche infección o de forma periódica aunque no exista sospecha. ● Individualizar: toma de líquido peritoneal, b-glucano

Tabla 5. Manejo de complicaciones. Cuadro resumen, de las recomendaciones previamente descritas.

Manejos específicos según etiología

Etiología	Tratamiento
Acetaminofén	<p>N-acetilcisteína</p> <p>Protocolo IV dosis total 300mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primera dosis: 150mg/kg a pasar en 1h. • Segunda dosis: 50mg/kg: pasar en 4 hrs • Tercera dosis: 100mg/kg: pasar en 16hrs <p>Protocolo VO dosis total 1330mg/kg</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dosis de carga 140mg/kg en 4 hrs • Dosis de mantenimiento 70mg/kg cada 4 hrs, en total 17 dosis.
Hepatitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • Esteroides IV
HELLP/HGAE	<ul style="list-style-type: none"> • Cesárea
Síndrome de Budd-Chiari	<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulación con enoxaparina • TIPS • Revascularización con angioplastía con stent
Otras drogas	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender los posibles medicamentos causales. • Considerar tempranamente N-acetilcisteína. • Si existe reacciones de hipersensibilidad o evidencia de autoinmunidad: considerar el uso de esteroides.
Hepatitis B	<ul style="list-style-type: none"> • Análogos de nucleósidos: tenofovir.
VZV y HSV	<ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir IV

CMV	<ul style="list-style-type: none"> ● Ganciclovir IV
Envenenamiento por hongos (Amanita)	<ul style="list-style-type: none"> ● N-acetilcisteína ● Penicilina IV ● Lavado gástrico en la primera hora.
Enfermedad de Wilson	<ul style="list-style-type: none"> ● Hemofiltración continua. ● Recambio plasmático. ● Quelantes del cobre (penicilamina) o sales de zinc.

Tabla 6. Adaptado de Tabla 10. Manejo específico, Acute Liver Failure Guidelines Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG118(7):1128-1153, July 2023.

Otros tratamientos

Recambio plasmático

Su implementación ha ido en aumento, sobre todo en los pacientes que no son candidatos de trasplante hepático. El recambio plasmático puede ser de bajo volumen (1.5 a 2 litros) o de alto volumen (8 a 12L o el 15% del peso ideal) con plasma fresco congelado, el cual fue analizado en un estudio retrospectivo, que evidenció disminución de mortalidad libre de trasplante, 94% vrs 64% en el grupo que no recibió la intervención con un nivel de evidencia IA. (64). Se atribuye el beneficio de la terapia a la atenuación en la disfunción de la respuesta inmune innata, esto disminuye el riesgo disfunción orgánica y facilita la regeneración del parénquima hepático, además de disminución en los niveles de bilirrubina, ácidos biliares, endotoxinas, mejoría en la coagulopatía, recuperación del tono vascular, la disfunción endotelial, disminución del edema cerebral, mejoría en la presión de perfusión cerebral y el metabolismo oxidativo (62).

El recambio plasmático de altos volúmenes extrae moléculas de alto peso molecular, >50.000 kDal, que no pueden extraerse con la hemodiafiltración convencional es efectiva para moléculas entre 5 a 50.000 kDal (66). Estas pueden ser tanto deletéreas como beneficiosas, como citocinas pro y antiinflamatorias, factores de la coagulación, inmunoglobulinas, que también pueden tener como efecto final mayor riesgo de infecciones y disfunción orgánica.

Los estudios de mayor volumen de pacientes se obtienen de China, donde las definiciones para la selección de los mismos son diferentes, pero han logrado concluir que en el contexto de falla hepática aguda se obtiene beneficio con esta terapia, independientemente del momento de inicio (tardío o temprano) del curso de la enfermedad.

Debido a que en estos pacientes es más frecuente la aparición de infecciones entre el día 2 a 5 de inicio de la encefalopatía, se recomienda el inicio de esta terapia inmediatamente después del inicio de la encefalopatía. El deterioro en los parámetros de escalas pronósticas, como la coagulopatía, lactato, disfunción orgánica, luego de 2 a 3 sesiones, es un indicador de la necesidad de trasplante (65).

Se prefiere el recambio de con plasma fresco congelado para contrarrestar la disminución en las inmunoglobulinas y factores de la coagulación, respaldado por dos estudios controlados-aleatorizados, que compararon el uso de PFC solo y la combinación de PFC y albúmina. Por el contrario, el uso de albúmina podría causar disminución en los niveles plasmáticos de fibrinógeno (62,63). En cuanto a la anticoagulación, existe mucho menos riesgo de sangrado con citrato que con heparina, pero debe tenerse precaución ante el riesgo de hipocalcemia y alcalosis metabólica.

Se ha utilizado esta terapia en combinación con HDFVVC, sobre todo en pacientes con síndrome hepatorenal y edema cerebral con niveles muy elevados de amonio, pero no se recomienda de forma rutinaria, puede no ser bien tolerado (62,63).

Dispositivos artificiales de soporte hepático

Corresponde a un tratamiento de soporte o “puente” mientras hay recuperación espontánea o se realiza el trasplante hepático. Existen dos tipos: el artificial, y el bioartificial.

La evidencia de estas terapias es baja, hacen falta estudios controlados, aleatorizados, de mayor peso, por lo que no se recomiendan en las guías de práctica clínica, de forma rutinaria. Se ha observado disminución en el valor de bilirrubinas, mejoría en la coagulopatía, disminución en los niveles de amonio y la disminución en las citocinas proinflamatorias, cuando se combina con hemofiltración convencional (65,66).

TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático ortotópico (THO), que es el más común, significa colocar el nuevo hígado en el sitio donde estaba el nativo (79) es el único tratamiento curativo para pacientes con enfermedad terminal hepática, aguda o crónica de cualquier etiología.

En Costa Rica se llevó a cabo por primera vez en Centroamérica en 1993 por el Dr. Fernando Ferraro Dobles en el Hospital “Dr. Rafael A Calderón Guardia” (HCG) (71).

Corresponde al avance más importante en el tratamiento de la FHA en 40 años y ha transformado la supervivencia.

En la revisión sobre trasplantes en Costa Rica, publicada en el 2019, por Matamoros et al. (73) se describe que la primera legislación sobre trasplantes (Ley 5560) fue promulgada en 1974, la cual fue revisada en 1994 (Nueva Ley 7409) e incluyó un marco para la donación en muerte encefálica. En el año 2015 nueva una revisión (Ley de Trasplantes 9222) cambió el sistema a un enfoque de “inclusión voluntaria”, y además, la nueva legislación respalda la existencia de un coordinador hospitalario de trasplantes, una secretaría de Donación y Trasplantes de Órganos dentro del Ministerio de Salud, una lista única de trasplantes, el registro del personal y los programas de trasplantes, además de una asignación de órganos basada en sobre criterios objetivos basados en el tiempo de espera y la emergencia médica (73).

Actualmente hay 2 programas de trasplante hepático de adultos activos y 1 pediátrico, los cuales corresponden al Hospital Calderón Guardia, Hospital México y Hospital nacional de Niños respectivamente.

A nivel nacional, los estudios que han evaluado las causas que llevan a trasplante hepático en el contexto agudo son pocos. Se cuenta con un estudio retrospectivo realizado en el HCG, publicado en 2017 (71), donde se revisaron las cirugías realizadas desde el 2009 al 2018 en este centro, un número total de 44 pacientes incluidos, todos realizados de donante cadavérico, donde se concluyó que las principales etiologías fueron patologías crónicas, en orden descendente de frecuencia, cirrosis secundaria a consumo del alcohol, esteatohepatitis

no alcohólica y cirrosis criptogénica. Esto concuerda con los datos europeos, en donde el 50 % de los trasplantes hepáticos son a causa de cirrosis.

En el caso de indicaciones de pacientes con falla hepática aguda, fueron del total de la muestra, 4 pacientes por enfermedad de Wilson, 2 por cirrosis por virus de hepatitis B y luego individualmente se presentaron casos de hepatitis autoinmune, cirrosis por virus de hepatitis C, síndrome de Budd-Chiari, cirrosis biliar primaria, falla hepática inducida por fármacos, y colangitis esclerosante primaria.

Selección del paciente para trasplante hepático

Grupo de enfermedad	Etiología potencialmente candidata a trasplante
Falla hepática aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Asociado con fármacos y otras drogas • Hepatitis autoinmune • Síndrome de Budd-Chiari • Relacionado con el embarazo
Enfermedad hepática crónica que se presenta con un fenotipo de falla hepática aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Wilson • Hepatitis autoinmune • Síndrome de Budd-Chiari • Reactivación de hepatitis B aguda

Tabla 7. Etiologías potencialmente candidatas a trasplante hepático.

Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; página 1054.

Seleccionar los pacientes, depende de el riesgo de muerte sin trasplante, el estado crítico al momento de su realización y el potencial de sobrevivir posterior al mismo.

Se mencionaron anteriormente cuáles son las etiologías candidatas a trasplante hepático, las cuales se resumen en la siguiente tabla. Una vez identificada la causa tempranamente deben utilizarse las escalas pronósticas como una herramienta más, asociada para predecir el riesgo de mortalidad, y priorización en el programa de TH.

A nivel internacional se utilizan los de criterios del Kings College y de Clichy. (1) (75). La utilizada más ampliamente es el Model for End-Stage Liver Disease (MELD), la cual predice mortalidad a 3 meses plazo y es la que se implementa en el país, como parte de los criterios para ingreso a una lista de TH. Tiene varias limitaciones, por lo que los expertos deben tomar en cuenta otras variables fuera de este sistema, que les ayuden dar una prioridad diferente a estos pacientes. Un valor de MELD menor o igual de 14 se asocia con sobrevida a 1 año mayor sin trasplante que con él, por lo que se recomienda una puntuación MELD >15 para incluir a los pacientes en la lista de trasplante. Pero debe entenderse que el MELD no da una predicción de la mortalidad después del TH, excepto para aquellos pacientes con puntuaciones MELD muy altas superiores a 35, ni tampoco refleja el impacto de complicaciones como la ascitis refractaria y la encefalopatía recurrente en el riesgo de mortalidad sin trasplante. Por lo anterior, se recomienda que con un MELD >30 debe valorarse riesgo/beneficio luego del trasplante (85).

No existe un límite edad para el posible receptor de TH, pero los pacientes mayores de 65 años necesitan una evaluación multidisciplinaria para excluir comorbilidades, la mayoría de grupos toman en cuenta la edad fisiológica y no cronológica para la decisión final. (85)

La escala de Kings College tiene una sensibilidad limitada, pero una especificidad elevada, de hasta un 92%. En el caso de Clichy, tiene menor sensibilidad y especificidad, pero ambos parámetros mejoran cuando se separan las causas diferentes de paracetamol (76). Por lo anterior, se están estudiando nuevos marcadores de injuria hepática y pronóstico que no se pueden recomendar aún de forma rutinaria, tanto clínicos como de laboratorio.

Independientemente de la causa, el criterio de laboratorio de mayor relevancia, corresponde a la coagulopatía, razón por lo la que se encuentra en común en todas las escalas utilizadas. Un ejemplo en FHA por fármacos diferentes de paracetamol, un INR mayor a 2.5, o un TP<20% en pacientes jóvenes, y de un 30% en mayores, relaciona con severidad. Igual, en el caso de los niveles de bilirrubina en este escenario (74). En términos generales, la disminución de las transaminasas con aumento de la bilirrubina y el INR son signos de mal pronóstico y deberían dar lugar a considerar el traslado del paciente a un centro de trasplantes (1).

Como se describe anteriormente, trasladar a un paciente en falla hepática aguda a un centro con posibilidad de tener manejo en UCI y trasplante hepático es fundamental de forma temprana, ya que le permite ingresarse a la lista rápidamente y optimizar la condición clínica previamente.

Las cuestiones éticas del trasplante son amplias y se escapan del objetivo de esta revisión, pero es obligatorio conocer y aplicar los criterios de trasplante en un paciente con falla hepática. La evaluación psicológica en el agudo puede ser difícil, por lo que es importante el abordaje multidisciplinario del paciente y la familia, con apoyo de psicología y psiquiatría (74).

Todos los pacientes posibles candidatos a trasplante y los potenciales donantes deben ser valorados por el programa de trasplante hepático de alguno de los tres hospitales centrales, según le corresponda; luego de esto, cada caso será discutido por el comité de trasplante local.

Los pacientes que potencialmente tengan un donante vivo según el artículo 7 deben también ser candidatos a trasplante hepático con donante cadavérico. Esto es así siguiendo la “Norma Nacional de Distribución y Asignación Hepática Proveniente de Donante Cadavérico” actualizada por decreto ejecutivo 41555-S en 2018, así como la ley 9222 “Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos” y el Reglamento a la “Ley de Donación y Trasplante de Organos y Tejidos Humanos” por decreto N 39895-S y en concordancia con cualquier otra normativa vigente a nivel nacional (81,82,83,84).

Según este mismo decreto, en el artículo 11 los candidatos a trasplante hepático mayores de 18 años pueden ser asignados a cualquiera de las siguientes categorías: a) estatus adulto 1A, b) puntaje MELD calculado, c) Puntaje MELD de excepción y d) Estado inactivo. El estatus adulto 1A incluye a un candidato mayor de 18 años al momento de ingresar a la lista de espera con una expectativa menor de 7 días sin trasplante, y que cumple al menos una de las siguientes: 1. Falla hepática aguda, sin enfermedad hepática preexistente, que esté en la unidad de vigilancia estricta, encefalopatía hepática dentro de los primeros 56 días del inicio de los signos y/o síntomas de la enfermedad hepática, y que cumple al menos alguna de las siguientes: i. dependencia de ventilación asistida, ii. Requiere diálisis, hemodiafiltración

veno-venosa continua o hemodiálisis continua, iii. INR > 2. E incluye en el punto 6, la FHA por enfermedad de Wilson. (81,82,83,84). Esto es importante conocerlo, ya que son candidatos prioritarios para la asignación. En el caso de asignación por MELD debe realizarse bajo la fórmula $0.957 \times \text{Log}(\text{creatinina (mg/dl)}) + 0.378 \text{ Log}(\text{Bilirrubina (mg/dl)}) + 1.12 \text{ Log}(\text{INR}) + 0.643$, en mayores de 12 años, se reciben un puntaje MELD inicial, máximo de 40, el cual debe ser recertificado a los 7 días con nuevos laboratorios.

Existen contraindicaciones relativas y absolutas para el TH descritas en la norma nacional. Entre ellas se encuentran infección activa por HBV, la enfermedad cardíaca y pulmonar avanzada, enfermedad avanzada por HIV, neoplasia avanzada o metástasis, múltiples enfermedades extrahepáticas no tratables y la enfermedad renal en estadio terminal.

Otra contraindicación absoluta descrita en la literatura internacional es la lesión cerebral no reparable, la cual se acompaña de midriasis bilateral con ausencia de ventilación espontánea, herniación uncal, pérdida de flujo de la arteria cerebral media por US doppler. Esto requiere una evaluación por parte de un neurocirujano con los estudios de imágenes (74) (3).

Cada vez que esté disponible un hígado para ser trasplantado, los casos deben ser revalorados, tanto para volver a priorizar según su gravedad, como para valorar su estado fisiológico para someterse al procedimiento. La decisión final sobre la asignación se basa frecuentemente en múltiples parámetros además del MELD, incluida la coincidencia con el donante, pero también en las prioridades locales/regionales (85). En caso de que un paciente sea candidato a ingresarse a lista, debe tener un análisis extenso, con gabinete y laboratorios, que permita excluir o estratificar enfermedades extrahepáticas y excluir contraindicaciones.

Se adjuntan en las siguientes tablas los criterios incluidos en cada una.

Criterios de Beujon-Paul Brousse (Clichy)

<ul style="list-style-type: none"> • Confusión o coma (EH grado 3 ó 4)
<ul style="list-style-type: none"> • Factor V <20% del normal para la edad en < 30 años ó
<ul style="list-style-type: none"> • Factor V <30% del normal para la edad en > 30 años

Tabla 8. Criterios de Beujon-Paul Brousse (Clichy) EH: Encefalopatía hepática Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute(fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; página 1070.

Criterios de King's College

FHA inducida por acetaminofén
<ul style="list-style-type: none"> • Ph<7.3 ó • INR > 6 con creatinina > 3.4mg/dl y encefalopatía grado III-IV
Otras causas
<ul style="list-style-type: none"> • INR > 6.5 ó • Al menos 3 de los siguientes criterios: • Edad >10 y < 40 • Inicio de la ictericia < de 7 días de la encefalopatía • Niveles séricos de bilirrubina total >17.5mg/dl • La causa no corresponde a hepatitis A, tampoco B, ni fármacos • INR > 3.5

Tabla 9. Criterios de King's College. Adaptado de Mumtaz K, Azam Z, Hamid S, 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):563-570.

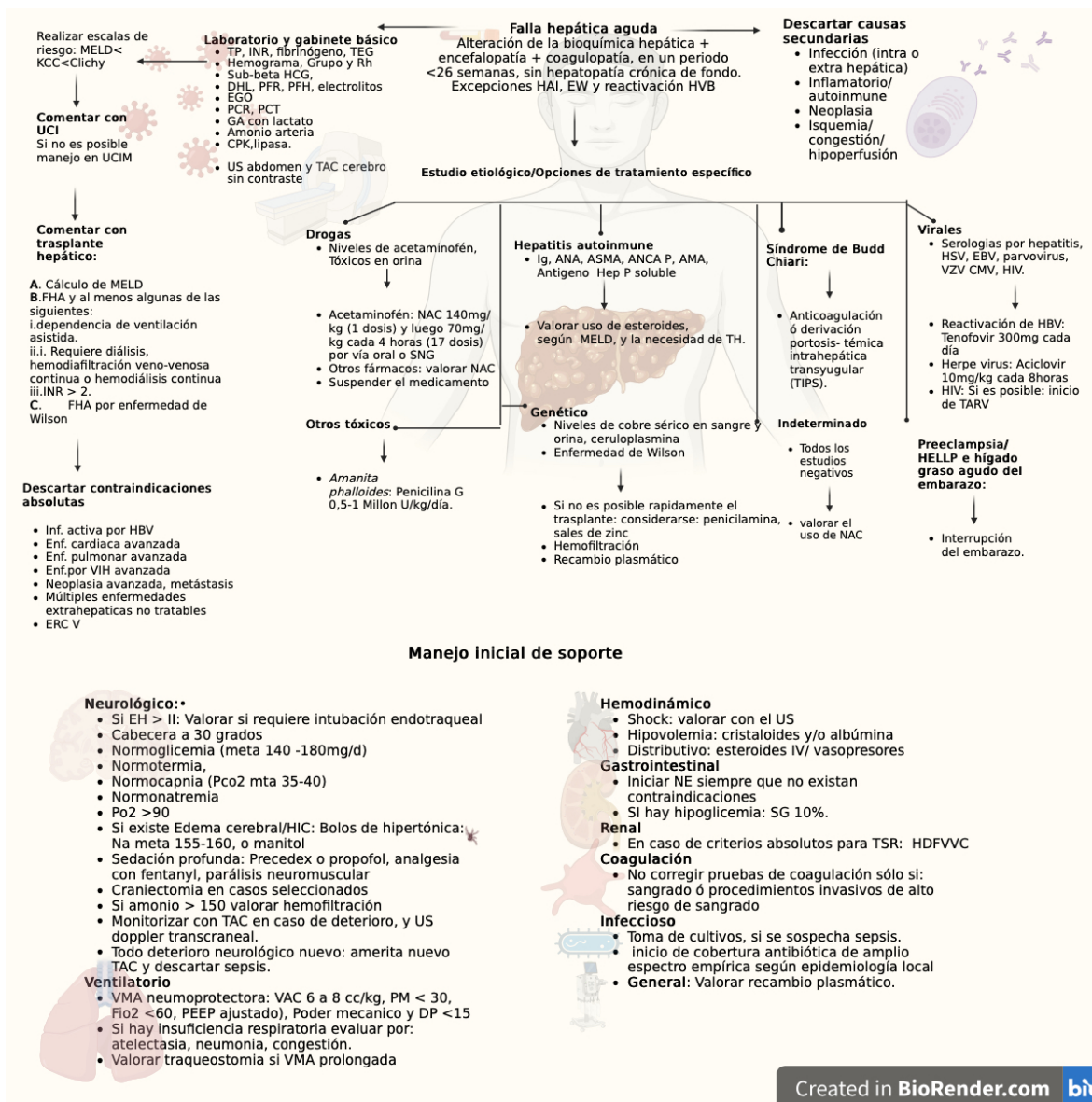
La siguiente, corresponde a una tabla comparativa de criterios tradicionales para trasplante hepático con otras alternativas actuales, donde se compara su sensibilidad y su especificidad.

Variable pronóstica	Etiología	Sensibilidad	Especificidad
KCC	Todas	69%	92%
Criterios de Clichy	Todas	86%	76%
Factor V <10%: relación factor VIII/V >30%	Paracetamol	91%	91 a 100%
MELD >33 MELD>32	Paracetamol Diferente de paracetamol	60% 76%	69% 67%
Lactato >3.5 de ingreso y >3.0 luego de la reanimación con fluidos	Paracetamol	81%	95%
APACHE II >19	Todas	68%	87%
Fosfato	Paracetamol	89%	100%
Alfa-fetoproteína	Paracetamol	100%	74%

Tabla 10. Cuadro comparativo de variables pronósticas. KCC: King's college, APACHE: evaluación fisiológica aguda y crónica de salud, MELD: Model end-stage model disease. Adaptado de EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute(fulminant)liver failure. J Hepatol 2017 página 1071.

Flujograma

Finalmente, luego de revisar de forma amplia la literatura, propongo este flujograma, el cual tiene potencial para ser utilizado en los servicios de atención de nuestro país. Inicia con el concepto básico para reconocer el paciente en FHA, los estudios requeridos para su ingreso, que nos permiten descartar otras causas, realizar estudio etiológico, así como establecer criterios de severidad, y una vez con estos datos, comentar con las unidades respectivas (UCI, UCIM, TH). Ofrece también, una guía terapéutica, general de soporte, ordenada por sistemas, y específica en caso de conocer la causa.



Propuesta de abordaje de falla hepática aguda: UCI: Unidad de cuidados intensivos, UCIM: Unidad de cuidados intermedios médicos, HAI: hepatitis A, HBV: hepatitis B, TAC: Tomografía axial computarizada, TARV: Terapia antiretroviral, US: Ultrasonido, CMV: Citomegalovirus, VZV: Virus varicela zoster, DHL: Deshidrogenasa láctica, EW: enfermedad Wilson, PFH: Pruebas de función hepática, PFR: Pruebas de función renal, TEG: tromboelastografía, EH: encefalopatía hepática, NAC: N-acetil-cisteína.

Conclusiones

- La falla hepática aguda es una patología de alta complejidad que, pese a su incidencia baja, debe ser reconocida de forma rápida para disminuir su alta mortalidad, lo cual obliga a un manejo multidisciplinario.
- Es importante tomar en cuenta la presentación clínica, ya que las subagudas suelen presentar peor pronóstico a largo plazo, por su asociación a patologías que puede ser crónicas.
- Las etiologías más frecuentes son las asociadas a fármacos y las hepatitis virales.
- En Costa Rica, la Enfermedad de Wilson debe considerarse con más frecuencia, por su alta prevalencia comparado con la literatura internacional.
- Conocer la etiología permite establecer si el paciente requiere solo un manejo de soporte o un manejo específico.
- En los últimos años el trasplante hepático permitió mejorar la sobrevida de los pacientes en FHA, por lo que debe ser de conocimiento generalizado para todo el personal en salud que pacientes se benefician de ser comentados en este programa.
- En el caso de Costa Rica, debe implementarse un protocolo de abordaje inicial y manejo estandarizado que facilite la canalización de estos pacientes a un centro de primer nivel, donde sean manejados en una unidad de cuidados intermedios o intensivos, con un estándar de calidad alta, basado en las normas internacionales. Esta es la razón de presentar este trabajo como propuesta.
- El abordaje por sistemas permite esquematizar de forma más ordenada las intervenciones básicas que deben ser revaloradas diariamente.
- Todo sistema o protocolo debe ser revalorado de forma constante, para analizar el resultado de las intervenciones, poder mejorar las deficiencias encontradas y fortalecer los avances. En caso de llegar a ejecutarse este protocolo, debe estar sujeto a esta retroalimentación.
- Debe fortalecerse a nivel de la CCSS el reporte adecuado de los diagnósticos el expediente médico digital, lo cual permite obtener de forma más sencilla y confiable la estadística para futuros trabajos, como el caso de falla hepática aguda, que se carece de conocimiento amplio de epidemiología y evolución.

Bibliografía

- (1) J. Córdoba et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute liver failure. *Journal of Hepatology* 2017, vol. 66 j 1047–1081. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003>
- (2) Shannan Tujios, MD, Management of Acute Liver Failure: Update 2022, *Semin Liver Dis.* 2022 Aug; 42(3): 362–378. Published online 2022 Aug 24. doi: 10.1055/s-0042-1755274
- (3) Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis.* 2021 Nov;41(4):476-494. doi: 10.1055/s-0041-1730971. Epub 2021 Jul 14. PMID: 3426113
- (4) O’Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273–275.
- (5) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35(3):716–21.
- (6) Vasques, et al, Acute liver failure, *Current Opinion in Critical Care* 28(2):p 200, April 2022. |
- (7) Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009;24:5–14
- (8) Helbok R, Olson DM, Le Roux PD, Vespa P. Participants in the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring. Intracranial pressure and cerebral perfusion pressure monitoring in non- TBI patients: special considerations. *Neurocrit Care* 2014;21:S85–S94.
- (9) Chavarria L, Alonso J, Rovira A, Córdoba J. Neuroimaging in acute liver failure. *Neurochem Int.* 2011 Dec;59(8):1175-80. doi: 10.1016/j.neuint.2011.09.003. Epub 2011 Sep 14. PMID: 21945201 Review.
- (10) Jayalakshmi, V. T., & Bernal, W. (2020). Update on the management of acute liver failure. *Current Opinion in Critical Care*, 1. doi:10.1097/mcc.000000000000069
- (11) M. Rudler, et al. (2021) Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy, *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):393-417.
- (12) Dong, V. et al. Pathophysiology of Acute Liver Failure, *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb;35(1):24-29.
- (13) Janus P Ong MD et al, Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *The American Journal of Medicine*, Volume 114, Issue 3, 15 February 2003, Pages 188-193
- (14) Rajaram P, Subramanian R. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39(05):513–522
- (15) Santiago J. Munoz MD, et al, Coagulopathy of Acute Liver Failure Clinics in Liver Disease, Volume 13, Issue 1, February 2009, Pages 95-107.
- (16) Jody L. Kujovich, Coagulopathy in liver disease: a balancing act.
- (17) M. Rudler, et al. (2021) Diagnosis and Management of Hepatic Encephalopathy, *Clin Liver Dis.* 2021 May;25(2):393-417.
- (18) Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology.* 2012 Mar;55(3):965–7.
- (19) Dong, V. Pathophysiology of Acute Liver Failure, *Nutr Clin Pract.* 2020 Feb;35(1):24-

29.

(20) Warrillow S, et al, Coagulation abnormalities, bleeding, thrombosis, and management of patients with acute liver failure in Australia and New Zealand. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020 May;35(5):846-854.

(21) Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.(20)

(22) Ostapowicz G, Fontana RJ, 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;137:947–954. (21)

(23) Tan AC, Van Krieken JH, Peters WH, Steegers EA. Acute fatty liver in pregnancy. *Neth J Med*, 60 (2002), pp. 340 (22)

(24) Acute liver failure: updates in pathogenesis and management

(2023) *Medicine (United Kingdom)*.

(25) *The Lancet*, 376(9736), Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J, Acute Liver Failure, pág 422. Copyright (2010). Causas por drogas de falla hepática aguda diferente de acetaminofén, que requirieron trasplante hepático de emergencia en Estados Unidos, de 1987 a 2006.

(26) Escorsell, A. et al. Manejo de la insuficiencia hepática aguda grave. Documento de posicionamiento de la Sociedad Catalana de Digestología (2019), *Gastroenterol Hepatol* Volume 42, Issue 1, January 2019, Pages 51-64.

(27) Feltracco P, Barbieri S, Galligioni H, Michieletto E, Carollo C, Ori C, et al. Intensive care management of liver transplanted patients. *World J Hepatol*. 2011;3:61-71.

(28) López, A. et al. (2007). Metodología para la Elaboración de Guías de Atención. (Versión electrónica). <https://www.binasss.sa.cr/protocolos/protocolos.pdf>

(29) Castro, L. et al (2019). Manejo de la falla hepática fulminante: propuesta de protocolo en Clínica Las Condes, *Rev.med.Condes*, 2019; 30(2) 191-205] . <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.03.003>

(30) Wendon Julia, Cordoba J, et al. (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047–81.

(31) Aslan AT, Balaban HY. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 7;26(37):5543-5560. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5543. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment.

(32) Monica Penon-Portmann et al, Wilson disease in Costa Rica: Pediatric phenotype and genotype characterization. *JIMD Rep* 2020 Feb 6;52(1):55-62. doi: 10.1002/jmd2.12098.

(33) Shingina, Alexandra MD, et al CLINICAL GUIDELINE Acute Liver Failure Guidelines, *The American Journal of Gastroenterology* 118(7):p 1128-1153, July 2023. | DOI: 10.14309/ajg.0000000000002340

(34) Ostapowicz G, Fontana RJ, 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;137:947–954.

(35) Sheikh MF, Unni N, Agarwal B. Neurological monitoring in acute liver failure. *J Clin Exp Hepatol* 2018; 8:441 – 447.

(36) L.Chavarria et al, 2012, Reprint of: Neuroimaging in acute liver failure, *Neurochemistry International*, Volume 60, Issue 7, June 2012, Pages 684-689.

Mehtani R, et al, 2022.

- (37) Neurological monitoring and sedation protocols in the Liver Intensive Care Unit. *Metab Brain Dis.* 2022 Jun;37(5):1291-1307. doi: 10.1007/s11011-022-00986-7. Epub 2022 Apr 23. PMID: 35460476 Review.
- (38) Bjerring PN, Eefsen M, Hansen BA, Larsen FS. The brain in acute liver failure. A tortuous path from hyperammonemia to cerebral edema. *Metab Brain Dis* 2009;24:5–14
- (39) Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Albumin supplementation and organ function. *Crit Care Med* 2007;35:987–988.
- (40) Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247–2256.
- (41) Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Arnold RC, Heffner AC, Kline JA, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation. *Acad Emerg Med* 2012;19:252–258.
- (42) Puskarich MA, Jones AE. Clearing lactate is clearly better Ellipsis but how much? *Crit Care Med* 2014;42:2149–2150
- (43) Jophlin L, Koch D. Miocardiopatía de Takotsubo después de insuficiencia hepática aguda. *Hepatología.* 2015;61(4): 14301431.
- (44) Rinaldi L, Ferrari E, Marietta M, et al. Efectividad de Aplicación del paquete de sepsis en pacientes cirróticos con shock séptico: una experiencia en un solo centro. *J Cuidado crítico.* 2013; 28(2):152157.
- (45) Gattinoni L, Marini JJ, Collino F, et al. The future of mechanical ventilation: lessons from the present and the past. *Crit Care* 2017; 21:183. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. *Crit Care Med* 2014; 42:592 – 600.
- (46) Auzinger G, O’Callaghan GP, Bernal W, et al. Percutaneous tracheostomy in patients with severe liver disease and a high incidence of refractory coagulopathy: a prospective trial. *Crit Care* 2007; 11:R110.
- (47) V.Dong. Significant lung injury and its prognostic significance in acute liver failure: A cohort analysis. *Liver Int.* 2020 Mar;40(3):654-663. Epub 2019 Oct 13. doi: 10.1111/liv.14268.
- (48) Gopinath SP, et al (1999), Comparison of jugular venous oxygen saturation and brain tissue Po₂ as monitors of cerebral ischemia after head injury. *Neurosurg Rev.* 2000 Jun;23(2):94-7. doi: 10.1007/pl00021700. PMID: 10926102
- (49) Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, et al. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8:CD000567. Martin GS, Bassett P. Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2019; 50:144 – 154.
- (50) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673–1684.
- (51) Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early vs. late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506–517.
- (52) Kappus, M. R. (2019). Acute Hepatic Failure and Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice.* doi:10.1002/ncp.1046
- (53) Waeschle RM, Brauer A, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M, et al. Hypoglycaemia and predisposing factors among clinical subgroups treated with intensive insulin therapy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2014;58:223–234.

- (54) Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
- (55) Rachael Harry ¹, Georg Auzinger, Julia Wendon, The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology*. 2002 Aug;36(2):395-402. doi: 10.1053/jhep.2002.34514.
- (56) Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41:468 – 473.
- (57) Lisman T, Hernandez-Gea V, Magnusson M, et al. The concept of rebalanced && hemostasis in patients with liver disease: Communication from the ISTH SSC working group on hemostatic management of patients with liver disease. *J Thromb Haemost* 2021; 19:1116 – 1122.
- (58) Stravitz RT, Fontana RJ, Meinzer C, et al., ALF Study Group. Coagulopathy, && bleeding events, and outcome according to rotational thromboelastometry in patients with acute liver injury/failure. *Hepatology* 2021; 74:937–949.
- (59) Hugenholtz GC, Adelmeijer J, Meijers JC, et al. An unbalance between von Willebrand factor and ADAMTS13 in acute liver failure: implications for hemostasis and clinical outcome. *Hepatology* 2013; 58:752 – 761.
- (60) Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, et al., Acute Liver Failure Study Group. Bleeding complications in acute liver failure. *Hepatology* 2018; 67:1931 – 1942.
- (61) N Rolando, J Philpott-Howard, R Williams, Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996 Nov;16(4):389-402. doi: 10.1055/s-2007-1007252.
- (62) Larsen FS, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Jan;64(1):69-78. doi: 10.1016/j.jhep.2015.08.018. Epub 2015 Aug 29. PMID: 26325537 Clinical Trial.
- (63) Maiwall R, Sarin SK. Plasma Exchange in Acute and Acute on Chronic Liver Failure. *Semin Liver Dis*. 2021 Nov;41(4):476-494. doi: 10.1055/s-0041-1730971. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34261138
- (64) Rajaram P, Subramanian R. Acute liver failure. *Semin Respir Crit Care Med* 2018;39(05):513–522
- (65) Dominik A, Stange J. Similarities, differences, and potential synergies in the & mechanism of action of albumin dialysis using the MARS albumin dialysis device and the CytoSorb hemoperfusion device in the treatment of liver failure.
- (66) *Blood Purif* 2021; 50:119 – 128. In-vitro comparison of the removal of cytokines, TNF-a, IL-6 and albumin-bound toxins by cytokine absorption and albumin dialysis systems. Tomescu D, Popescu M, David C, et al. Haemoadsorption by CytoSorb1 in patients with acute liver failure: a case series. *Int J Artif Organs* 2021; 44:560–564
- (67) Tan AC, Van Krieken JH, Peters WH, Steegers EA. Acute fatty liver in pregnancy. *Neth J Med*, 60 (2002), pp. 340-2
- (68) Tofteng F, Hauerberg J, Hansen BA, et al. Persistent arterial hyperammonemia increases the concentration of glutamine and alanine in the brain and correlates with intracranial pressure in patients with fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006; 26:21 – 27.
- (69) Kappus, M. R. (2019). Acute Hepatic Failure and Nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*. doi:10.1002/ncp.10462

- (70) Harvey SE, Parrott F, Harrison DA, Bear DE, Segaran E, Beale R, et al. Trial of the route of early nutritional support in critically ill adults. *N Engl J Med* 2014;371:1673–1684.
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, et al. Early vs. late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011;365:506–517.
- (71) C. Catarinella, et al. (2021) Serie de casos de trasplante hepático ortotópico del Hospital “Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia”. *Acta medica costarricense*, vol 63. Núm. 1, pág. 21-28, 2021.
- (72) Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O’Grady J, Burroughs A, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252–257.
- (73) Matamoros, M. A., & Castro-Santa, E. (2019). Organ Transplantation in Costa Rica. *Transplantation*, 103(2), 220–222.
- (74) Karvellas CJ, Safinia N, Auzinger G, Heaton N, Muiesan P, O’Grady J, et al. Medical and psychiatric outcomes for patients transplanted for acetaminophen-induced acute liver failure: a case-control study. *Liver Int* 2010;30:826–833.
- (75) Shukla A, Vadayar H, Rela M, Shah S. Liver transplantation: east vs. west. *J Clin Exp Hepatol* 2013;3:243–253.
- (76) Bryce CL, Chang CC, Angus DC, Arnold EM, Farrell M, Roberts MS. The effect of race, sex, and insurance status on time-to-listing decisions for liver transplantation. *J Transplant*. 2010;2010:1-13.
- (77) Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306–313.
- (78) Vargas A, Carolina, 2015. Perfil epidemiológico de los pacientes trasplantados de hígado en el servicio de cirugía general del hospital calderón guardia del 2009 al 2013.
- (79) Ministerio de Salud. Norma nacional de distribución y asignación hepática proveniente de donante cadavérico. *La Gaceta*. el 2 de julio de 2019;153.
- (80) BTS UK Guidelines Living Donor Liver Transplantation, July 2015
- (81) Charles M. Miller et al. The International Liver Transplantation Society Living Donor Liver Transplant Recipient Guideline. *Transplantation*. May 2017 Vol 101, Number 5
- (82) Decreto 41555-S. *Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica*. San Jose Costa Rica, 12 de febrero del 2019.
- (83) Decreto 39895-S. *Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica*. San Jose Costa Rica, 12 de Octubre del 2016.
- (84) Ley 9222. *Diario Oficial La Gaceta de la Republica de Costa Rica*. San Jose Costa Rica, 13 de marzo del 2014.
- (85) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64 j 433–485 .