



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**“DESENLACES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FALLA
HEPÁTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
Y CENTRO DE REFERENCIA DE TRASPLANTE HEPÁTICO DE LA
CIUDAD DE MÉXICO”.**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DR. LUIS ALBERTO ESTRELLA SATO**

**TUTORA DE TESIS:
DRA. NAYELLI COINTA FLORES GARCÍA**



Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

“DESENLACES DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FALLA HEPÁTICA AGUDA ATENDIDOS EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL Y CENTRO DE REFERENCIA DE TRASPLANTE HEPÁTICO DE LA CIUDAD DE MÉXICO”.



Dr. José Alberto Ávila Funes
Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



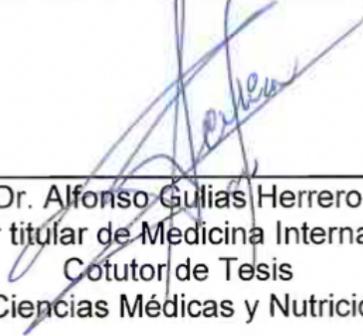
Dra. Nayelli Cointa Flores García
Tutora y asesora principal de Tesis

Coordinadora del Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



Dr. Diego Luis Carrillo Pérez
Profesor Adjunto de Medicina Interna UNAM
Cotutor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor titular de Medicina Interna UNAM
Cotutor de Tesis

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”



ÍNDICE

Resumen.....	4
Marco teórico.....	6
Antecedentes.....	8
Protocolo de Investigación.....	9
Diseño del estudio.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	25
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Bibliografía	34

RESUMEN

Introducción. La Falla Hepática Aguda (FHA) se define como un proceso agudo de disfunción hepática caracterizado por desarrollo de ictericia, encefalopatía hepática (EH) y coagulopatía definida por INR mayor a 1.5. Se considera una entidad de alta mortalidad a pesar de los avances terapéuticos en los últimos años. Cuando no existe la posibilidad de trasplante hepático, se estima que la mortalidad alcanza un 80%. De acuerdo con lo descrito en una cohorte de pacientes de Inglaterra y Estados Unidos de América realizada, 25% de los pacientes con FHA recibieron un trasplante como parte de su manejo, lo que se reflejó con una disminución de la mortalidad de 80% a 33%. Los factores asociados con peores pronósticos son: mayores grados de EH al ingreso, el patrón y curso de la FHA siendo peor el curso agudo/subagudo que el hiperagudo (es decir, aquéllos que desarrollaron EH después de 7 días a partir del inicio de la ictericia), la etiología de la FHA, edad, y la presencia de fallas orgánicas extra-hepáticas. Actualmente, no existe ningún estudio (fuera de las principales cohortes de Inglaterra y Estados Unidos) que describa las principales etiologías de FHA en México o los desenlaces de estos pacientes, por lo que identificar las principales etiologías en un centro de referencia y con experiencia de trasplante hepático es importante para determinar los factores de riesgo más importantes a nivel nacional, diseñar estrategias de prevención, identificar tempranamente a los pacientes y determinar los principales factores asociados con un peor pronóstico.

Metodología. Se realizó una revisión retrospectiva consecutiva de 562 expedientes de pacientes proporcionados con diagnóstico de probable FHA del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, atendidos de 1987 a junio de 2023. Posterior a la revisión de expedientes, se excluyeron un total de 424 casos: por la presencia de diagnóstico previo de cirrosis hepática (n=201), ausencia de criterios definitivos para FHA (n=144), diagnóstico final de hepatitis alcohólica (n=40) y expedientes incompletos o no encontrados (n=39). Se analizaron en total 138 casos de diagnóstico definitivo de FHA. Se utilizó estadística descriptiva para definir las características demográficas de la población. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de chi cuadrada. Las variables continuas se compararon utilizando la prueba t de student. Se estimó supervivencia por el método de Kaplan y Meier. Se utilizó la prueba de log Rank para el análisis univariado de los factores asociados a supervivencia.

Resultados. Se analizaron en total 138 casos. La mediana de edad al diagnóstico fue de 38.5 años, con un rango intercuartílico de 27-48 años. En un 60.6% (n=84) fueron mujeres. Se encontró que 56.5% (n=78) eran personas previamente sanas. El curso del cuadro de FHA fue hiperagudo en 37.7% (n=52) y agudo o subagudo en 62.3% (n=86). Al ingreso, el grado de encefalopatía hepática en mediana fue de Grado 2 en Escala de West-Haven y la mediana de INR fue 2.5. El grado de EH al ingreso fue Grado I y II en 55.8% (n=77) y Grado III y IV en 44.2% (n=61). La principal etiología fue clasificada como indeterminada en un 21% (n=29) de los casos, seguida de daño hepático inducido por fármacos (DILI por sus siglas en inglés) en un 18.8% (n=26). La tercera etiología más frecuente fue hepatitis autoinmune en un 13.8% (n=19). Se identificó a la infección por

Virus de Hepatitis A como etiología en un 10.1% (n=14). De los 138 casos, desarrollaron edema cerebral o datos de hipertensión intracraneal un 27.5% (n=38). Se inició protocolo de trasplante en 33.5% (n=45) y 8.9% casos (n=12) fueron trasplantados. Se observó una mortalidad de 68.1% (n=94) y una supervivencia global a los 28 días de 31.9% (n=48). La principal causa de muerte fue choque séptico en un 73.4% (n=69). Los factores que se asociaron a mayor mortalidad fueron: el curso agudo o subagudo ($p=0.002$), mayor grado de EH a su ingreso (Grados III y IV) ($p<0.001$) y criterios de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) a su ingreso ($p<0.001$). Las fallas orgánicas extrahepáticas que más se asociaron con peores desenlaces y mayor mortalidad fueron: lesión renal aguda ($p<0.001$), edema cerebral e hipertensión intracraneal ($p<0.001$), falla circulatoria y cardiovascular con necesidad de apoyo vasopresor ($p<0.001$) e intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva ($p<0.001$). El uso de N-acetilcisteína en cualquier etiología se asoció con mejores desenlaces y mayor sobrevida global y libre de trasplante ($p=0.004$). Aquellos pacientes enlistados y receptores de trasplante hepático presentaron mejor pronóstico y desenlaces que aquéllos que no ($p=0.001$). Al analizar y comparar las variables continuas que se asociaron con mayor mortalidad en ambos grupos de vivos y muertos, se observó que las diferencias estadísticamente significativas fueron la diferencia en INR en ambos grupos (2.8 vs. 2.0) ($p=0.001$), niveles de lactato (5.3 vs. 3.7) ($p<0.001$), mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (7.2 vs 3.4) ($p=0.014$), y niveles menores de fibrinógeno (117 vs. 204) ($p=0.001$).

Conclusiones. La FHA continúa siendo un problema de salud a nivel mundial, que a pesar de tener baja prevalencia continúa teniendo una alta mortalidad. Se necesitan identificar a tiempo a aquellos pacientes que cursan con FHA, desde el inicio de los primeros signos o síntomas (ictericia o EH), para que sean referidos de manera oportuna a un centro con capacidad de trasplante y que cuente con un equipo multidisciplinario necesario para el tratamiento de estos pacientes. Afecta predominantemente a población joven y sin antecedentes médicos de importancia. La principal etiología observada en esta cohorte de pacientes fue indeterminada, y se observó una mortalidad de 68.1%. Los factores clínicos al ingreso que más se asociaron a mortalidad y peores desenlaces fueron: la causa de la FHA, el grado de EH al ingreso y el curso de la enfermedad, siendo peor en aquellos con un curso agudo o subagudo de la enfermedad. Es importante identificar las fallas orgánicas extra-hepáticas al ingreso pues tienen un papel pronóstico. Se requiere el involucro temprano del equipo de trasplante hepático para ofrecer el tratamiento curativo de esta enfermedad que demostró disminuir la mortalidad.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

La FHA es una entidad clínica caracterizada por un episodio agudo de disfunción hepática. Se caracteriza principalmente por una alteración en las funciones hepáticas, y generalmente con desarrollo subsecuente de falla orgánica múltiple. La FHA constituye un síndrome sumamente específico y raro, por lo general en pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática previa, y con alteración subsecuente en la química hepática que se refleja clínicamente por un cuadro de Ictericia, Coagulopatía por consumo o ausencia de factores de la coagulación dependientes de la síntesis hepática, y desarrollo de alteraciones neurológicas compatibles con un cuadro de EH.

Las presentaciones actualmente establecidas son definidas con base en el intervalo de presentación entre el inicio de la Ictericia y desarrollo de EH^{3,4,5}. Actualmente, se define como una presentación hiperaguda a aquellos cuadros con desarrollo de EH en menos de 7 días, y se caracteriza por un mayor grado de coagulopatía (Definido como un INR mayor a 1.5), elevación significativa en las cifras de transaminasas y niveles de bilirrubinas menores a 5 mg/dL⁶. En contraste, la presentación aguda o aquella donde el cuadro de EH se desarrolla posterior a los 7 días, se caracteriza por un menor grado de coagulopatía, y niveles más elevados en las cifras de bilirrubinas⁷. Resulta importante esta diferencia, debido a que, con base en la presentación, se establecen etiologías más probables asociadas como causa del cuadro de Falla Hepática Aguda, y también una diferencia significativa en la morbimortalidad, así como posibilidad de autolimitación del daño y regresión sin necesidad de trasplante.

EPIDEMIOLOGÍA Y PRINCIPALES ETIOLOGÍAS DESCRITAS

Establecer la etiología de FHA es esencial para dirigir el tratamiento inicial, predecir el desenlace y valorar la necesidad de trasplante hepático. Las cinco principales causas más prevalentes descritas en una cohorte de pacientes de casos registrados en Estados Unidos de 1998 a 2019 son: Toxicidad por paracetamol (n=1195; 46%), etiología Indeterminada (n=304; 12%), daño hepático inducido por fármacos (DILI) (n=283; 11%). Infección por Virus de Hepatitis B (n=188; 7.2%) y hepatitis autoinmune (n=173; 6.6%)⁸. En Europa, se estima que 8% de todos los trasplantes realizados fueron destinados para pacientes con Falla Hepática Aguda; un subanálisis demostró que de este 8% se destinaron en un 19% a casos secundarios a infecciones virales, 18% a casos por DILI, 4% por insultos tóxicos y 3% por causas post-quirúrgicas o traumáticas, y un 56% por etiologías indeterminadas⁹.

El pronóstico depende de múltiples variables clínicas, sin embargo, los factores más importantes es el curso de la enfermedad (Curso Hiperagudo o Agudo), la etiología de la FHA, el grado basal de EH y la presencia de fallas orgánicas extrahepáticas (Principalmente la lesión renal aguda)⁸. Por lo tanto, establecer de manera temprana y correcta la etiología en todo paciente con FHA resulta esencial, para determinar el pronóstico, y poder ofrecer tratamientos dirigidos. Las causas más frecuentemente

reportadas en países desarrollados son: (1) Intoxicación aguda por Paracetamol, (2) causas indeterminadas, (3) daño hepático inducido por fármacos o DILI por sus siglas en inglés, (4) autoinmunidad e (5) infección aguda o reactivación por el Virus de Hepatitis B^{9,10}.

Determinar el pronóstico inicial en todo paciente con FHA resulta, por lo tanto, de suma importancia. Se ha establecido a la etiología de FHA como la determinante más importante de supervivencia libre de trasplante; Aproximadamente el 75% de los pacientes con FHA secundaria a intoxicación aguda por Paracetamol tienen recuperación espontánea en comparación a el 40% de los pacientes con FHA secundaria a otras causas (Ej. DILI o Hepatitis Autoinmune). Otras etiologías con mejor pronóstico y supervivencia libre de trasplante son la infección aguda por Virus de Hepatitis A (Supervivencia libre de trasplante de 56%), daño por isquemia (74%) y condiciones asociadas al embarazo (83%), en contraste con aquellas etiologías que se han asociado con una peor supervivencia libre de trasplante como infección aguda o reactivación de Virus de Hepatitis B (26%), daño inducido por fármacos (41%), autoinmunidad (25%) o causas indeterminadas (33%)^{11,12}. El segundo determinante más importante es el grado inicial de encefalopatía hepática (Grados III y IV se han asociado con un peor pronóstico en comparación con Grados I y II)¹³.

Por lo tanto, predecir de manera temprana la población que tendrá una mayor probabilidad de tener regresión del daño hepático y recuperación espontánea sin necesidad de trasplante y detectar de manera oportuna aquellos pacientes con un peor pronóstico, y que por lo tanto requieren ser enlistados de manera temprana a un protocolo de trasplante hepático, resulta de suma importancia. Se han propuesto múltiples escalas pronósticas para determinar la necesidad de trasplante, sin embargo, todas utilizan las mismas variables: (1) etiología de FHA (2) grado de EH (3) presencia o ausencia de daño orgánico extrahepático. Las escalas más utilizadas son los criterios de Kings College y MELD. Hasta la fecha, no existe en México un estudio que describa las principales etiologías de FHA y describa los desenlaces de estos pacientes (Supervivencia global, supervivencia libre de trasplante, necesidad de trasplante, cantidad de pacientes trasplantados y desenlaces en estos pacientes).

ANTECEDENTES

Series de casos publicados de Falla Hepática Aguda en México.

Autores, centro, año.	Número de casos analizados	Desenlaces reportados
Chávez-Tapia Norberto C., Barrientos-Gutiérrez Tonatíuh, Guerrero-López Carlos Manuel, Santiago-Hernández Jean Josué, Méndez-Sánchez Nahum, Uribe Misael. Análisis multicéntrico de base de datos nacional de causas de defunción. 2009.	2193 casos (1998-2009).	Se reportaron 137 muertes por año con un aumento de casos de muerte a partir del 2006. No se describieron etiologías o causas de muerte.
Florez-Zorrilla, Carlos, Mendoza-Gallo, Karina. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. 2019.	10 casos (2014-2018).	Se incluyeron 10 pacientes. 6 (60%) recibieron trasplante hepático, 3 de ellos (30%) fallecieron y 1 se autolimitó (10%). La etiología más frecuente fue daño hepático inducido por fármacos.

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, no existe ningún estudio que describa las principales etiologías de FHA en México. Identificar las principales etiologías en un centro de referencia y con experiencia de trasplante hepático es importante para determinar los principales factores de riesgo y realizar estrategias de prevención, así como la identificación temprana de los pacientes, y determinar los principales factores asociados con un peor pronóstico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el pronóstico y desenlace de los pacientes con diagnósticos de FHA que son referidos a un centro de tercer nivel de atención?

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con las últimas guías y recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado del 2016, la FHA se define como un proceso agudo de disfunción hepática caracterizada por desarrollo de Ictericia, EH y Coagulopatía definida por un INR mayor a 1.5. Se considera una entidad de alta mortalidad a pesar de los avances terapéuticos en los últimos años. Antes de la disponibilidad y experiencia en la realización de trasplante hepático, la mortalidad de la enfermedad era de 80%. De acuerdo con lo descrito en una cohorte de pacientes de Inglaterra y Estados Unidos de América realizada de la última década, aproximadamente 25% de los pacientes de Falla Hepática Aguda recibieron un trasplante como parte de su manejo, contribuyendo con una disminución de la mortalidad de 80% a 33%.

Determinar el pronóstico inicial en todo paciente con FHA resulta, por lo tanto, de suma importancia. Se ha establecido a la etiología de FHA como la determinante más importante de supervivencia libre de trasplante; De lo descrito a nivel global, aproximadamente el 75% de los pacientes con FHA secundaria a intoxicación aguda por Paracetamol tienen recuperación espontánea en comparación a el 40% de los pacientes con FHA secundaria a otras causas (Ej. DILI o hepatitis autoinmune). Otras etiologías con mejor pronóstico y supervivencia libre de trasplante son la infección aguda por Virus de Hepatitis A (Supervivencia libre de trasplante de 56%), daño por isquemia (74%) y condiciones asociadas al embarazo (83%), en contraste con aquellas etiologías que se han asociado con una peor supervivencia libre de trasplante como infección aguda o reactivación de Virus de Hepatitis B (26%), daño inducido por fármacos (41%), autoinmunidad (25%) o causas indeterminadas (33%). El segundo determinante más importante es el grado inicial de encefalopatía hepática (grados III y IV se han asociado con un peor pronóstico en comparación con grados I y II).

Por lo tanto, predecir de manera temprana la población que tendrán una mayor probabilidad de tener regresión del daño hepático y recuperación espontánea sin necesidad de trasplante y detectar de manera oportuna aquellos pacientes con un peor

pronóstico, y que por lo tanto requieren ser enlistados de manera temprana a un protocolo de trasplante hepático, resulta de suma importancia. Se han propuesto múltiples escalas pronósticas para determinar la necesidad de trasplante, sin embargo, todas utilizan las mismas variables: (1) etiología de FHA (2) el grado basal de EH (3) la presencia o ausencia de daño orgánico extrahepático. Las escalas más utilizadas son los criterios de Kings-College y MELD. Hasta la fecha, no existe en México un estudio que describa las principales etiologías de FHA y describa los desenlaces de estos pacientes (supervivencia global, supervivencia libre de trasplante, necesidad de trasplante, cantidad de pacientes trasplantados y desenlaces en estos pacientes).

HIPÓTESIS

Se ha observado una disminución de la morbimortalidad y una mayor supervivencia (supervivencia Global y supervivencia libre de trasplantes) en los pacientes con diagnóstico de FHA en un centro de tercer nivel de atención y referencia a nivel nacional.

OBJETIVOS

1. Objetivo Principal: Describir los desenlaces (supervivencia global, supervivencia libre de trasplante) de los pacientes con diagnóstico de FHA que fueron referidos a un centro de tercer nivel de atención.
2. Objetivos secundarios:
 - 2.1. Describir las principales etiologías de los pacientes con diagnóstico de FHA que fueron referidos a un centro de tercer nivel de atención.
 - 2.2. Determinar las variables que se asociaron a una mayor mortalidad y una mejor supervivencia en pacientes con diagnóstico de FHA que fueron atendidos en un centro de tercer nivel de atención.

DISEÑO DEL ESTUDIO

METODOLOGÍA. Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, observacional y analítico.

POBLACIÓN DE ESTUDIO. Pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán que hayan tenido el diagnóstico de FHA, en el periodo comprendido de 1987 a 2023.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes con diagnóstico definitivo de FHA (Presencia de EH, Coagulopatía definida por un INR mayor a 1.5 e Ictericia).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Antecedente de cirrosis hepática conocido (Al tratarse de Falla Hepática Aguda sobre Crónica).
- Hepatitis alcohólica.
- Criterios incompletos para FHA (Ausencia de coagulopatía o EH).

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Expedientes de casos incompletos o información insuficiente.

RECOLECCIÓN DE DATOS. Se revisaron expedientes físicos y electrónicos de los pacientes que hayan cumplido el diagnóstico de FHA (Con base en la definición actual proporcionada por la Sociedad Europea del estudio de Enfermedades del Hígado en 2017), atendidos en el INCMNSZ, en un periodo comprendido de 1987 a 2023. Se revisó cada expediente proporcionado, excluyendo todos aquéllos que no hayan cumplido la definición de FHA, e incluyendo aquéllos que sí. Se revisaron los datos de cada paciente, antecedentes, fecha de inicio de síntomas, padecimiento actual, exámenes de laboratorios y paraclínicos más relevantes, estudios de imagen y estudios imagenológicos, así como resultados histopatológicos de biopsias hepáticas en quienes se haya realizado dicha intervención. Para establecer la etiología de Falla Hepática Aguda, se revisaron todos los casos y con base en el patrón de la química hepática, clases de inmunoglobulinas, perfil de hepatitis crónica y aguda, serologías para otros virus hepatotrópicos descritos como agentes etiológicos de Falla Hepática Aguda (Como Virus Epstein Barr, Citomegalovirus, Virus Herpes Simple tipo 1 y 2, Parvovirus B19, entre otros), serologías para causas autoinmunes (Hepatitis Autoinmune, Colangitis Biliar Primaria o Síndrome de Sobreposición), determinación de perfil hierro y porcentaje de saturación de transferrina, ceruloplasmina con cobre urinario, estudios de gabinete (Ultrasonido de hígado y vías biliares y/o tomografía computada de abdomen) y en caso de que se haya realizado, biopsia hepática percutánea. Posteriormente se realizó captura de base de datos electrónica, prospectiva, de variables sociodemográficas, clínicas y desenlaces principales y se realizó análisis estadístico en plataforma SPSS.

VARIABLES Y DESENLACES.

VARIABLES INICIALES:

- **Demográficas:** Edad, Género, Fecha de Nacimiento, Peso, Talla, Índice de Masa Corporal
- **Variables clínicas:** Antecedentes y comorbilidades, Fecha de inicio de síntomas, fecha de desarrollo de ictericia, fecha de desarrollo de encefalopatía hepática, fecha de ingreso al INCMNSZ, grado de encefalopatía hepática de ingreso, coagulopatía a su ingreso (INR).
- **Variables de laboratorio y gabinetes:** Búsqueda de etiología dividida en etiologías virales (Virus de Hepatitis A, Virus de Hepatitis B, Virus de Hepatitis C, Virus Herpes Simple tipo 1 y 2, Citomegalovirus, Virus Epstein Barr, Otros), etiologías autoinmunes (Determinación de auto-anticuerpos con ANAs, Títulos de ANAs, Anti-mitocondriales, anti-LKM1), asociada a fármacos (Consumo de fármacos, suplementos, herbolaría previa), realización de USG o TC con hallazgos principales, realización de biopsia hepática y hallazgos principales, diagnóstico etiológico final, valores de laboratorio (Citometría hemática completa, química hepática completa, electrolitos séricos completos, química sanguínea, gasometría), y tratamiento recibido dirigido y de soporte.
- **Variables de desenlace:** Inicio de protocolo de trasplante, cantidad de pacientes trasplantados, muerte, causa de muerte.

DESENLACES:

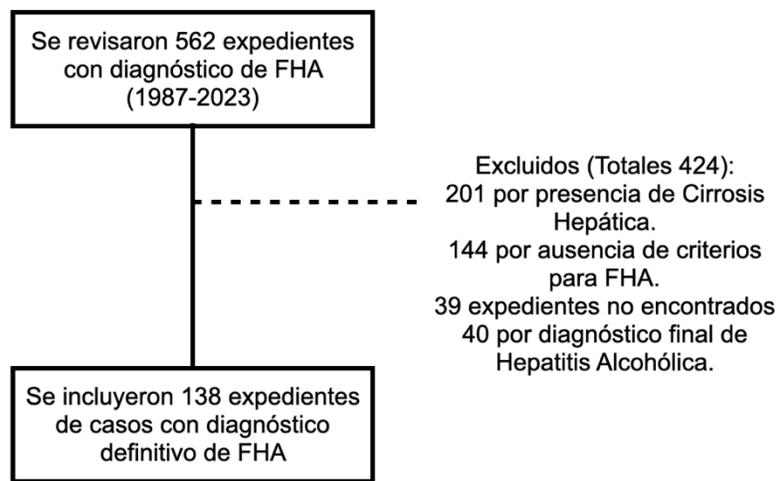
- **Supervivencia Global.** Se determina como la autolimitación del daño hepático y de las fallas orgánicas extra-hepáticas y resolución del cuadro agudo, independientemente si se realizó trasplante hepático ortotópico o no.
- **Supervivencia Libre de Trasplante.** Se define como la autolimitación del daño hepático y de las fallas orgánicas extra-hepáticas y resolución del cuadro agudo en aquellos pacientes que no recibieron trasplante hepático ortotópico.
- **Supervivencia en Trasplantados.** Se define como la autolimitación del daño hepático y de las fallas orgánicas extra-hepáticas y resolución del cuadro agudo en aquellos pacientes que recibieron trasplante hepático ortotópico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Se utilizó estadística descriptiva para definir las características demográficas de la población. Las variables categóricas se compararon utilizando la prueba de chi cuadrada. Las variables continuas con distribución normal se compararon utilizando la prueba t de student y las variables continuas con distribución no normal se compraron utilizando la prueba de U de Mann Whitney. Para conocer la distribución de las variables se realizaron las pruebas de normalidad de Kolmogorov y Shapiro-Wilk. Se estimó la supervivencia utilizando el método de Kaplan y Meier. Para el análisis univariado de los factores asociados a supervivencia se utilizará la prueba de log Rank. Para identificar variables asociadas de forma independiente a la supervivencia se realizará un análisis multivariado utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Una p menor 0.05 se considerará estadísticamente significativa. La supervivencia global y supervivencia libre de trasplante será calculadas con el método de Kaplan y Meier.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 562 expedientes de casos de pacientes atendidos en el INCMNSZ con diagnóstico final emitido de FHA, ya sea en su hoja de egreso hospitalario o como diagnóstico principal en su certificado de defunción, en el periodo comprendido de 1987 a 2023. Se excluyeron un total 424 casos (ver figura 1). Los motivos de exclusión fueron: 47.5% (n=201) por contar con diagnóstico previo o documentado de Cirrosis Hepática, 33.9% (n=144) por ausencia de criterios definitivos para FHA, 9.5% (n=40) por diagnóstico final de hepatitis alcohólica y 9.1% (n=39) por expedientes incompletos o no encontrados.

Figura 1. Diagrama de flujo de estudio (Diagrama CONSORT).



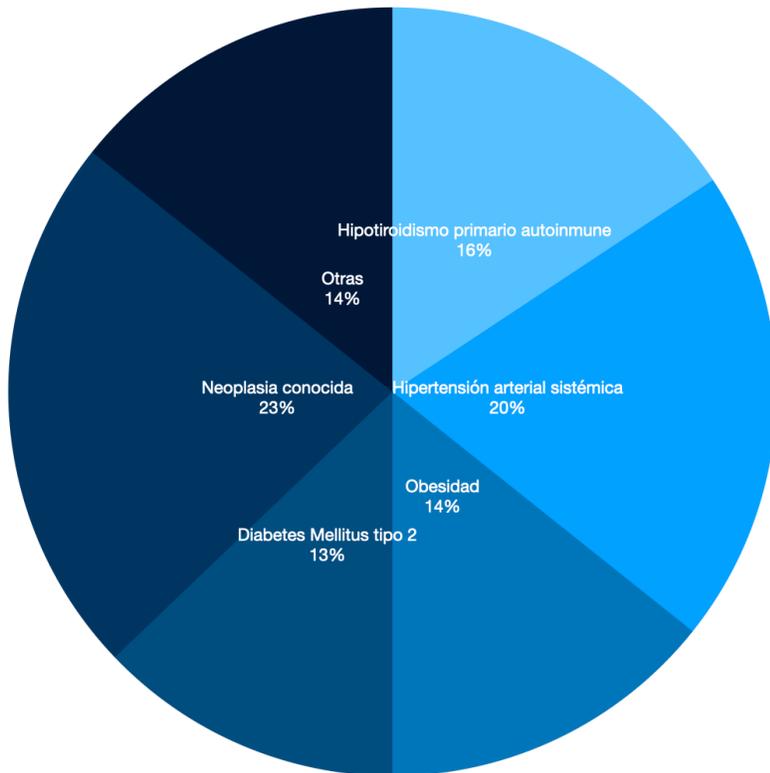
Características de la población.

Se incluyeron en total 138 casos de pacientes con diagnóstico definitivo de FHA. La mediana de edad al diagnóstico fue de 38.5 años, con un rango intercuartílico de 27-48 años. En un 60.6% (n=84) fueron mujeres. Se encontró que 56.5% (n=78) eran personas previamente sanas, es decir, sin patologías o comorbilidades previas. Las enfermedades y comorbilidades con mayor prevalencia dentro de la población analizada en el estudio fueron la presencia de neoplasia previa ya conocida en un 11.6% (n=16), hipertensión arterial sistémica en un 10.1% (n=14), hipotiroidismo primario de origen autoinmune en un 8.0% (n=11). El curso del cuadro de FHA fue hiperagudo en 37.7% (n=52) y agudo o subagudo en 62.3% (n=86). Al ingreso, 76.1% (n=105) cumplieron criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS). El grado de EH al ingreso en mediana fue de Grado 2 en Escala de West-Haven y el INR en mediana de 2.5. El grado de EH al ingreso fue Grado I y II en 55.8% (n=77) y Grado III y IV en 44.2% (n=61). El Tiempo entre inicio de síntomas y desarrollo de Ictericia en mediana fue de 4 días (RIC 1-14) entre el desarrollo de Ictericia y desarrollo de EH fue de 12.5 días (RIC 4-31), y el tiempo transcurrido entre la instauración de EH e ingreso hospitalario fue de 1 (RIC 1-6). En la

tabla 1 y figura 2 se observan las características generales al ingreso de toda la población estudiada.

Tabla 1. Características Generales al ingreso	Total n=138
Edad (mediana, RIC)	38.5 (27-48)
Género	
- Femenino	84 (60.9%)
- Masculino	54 (39.1%)
Sin comorbilidades	78 (56.5%)
Comorbilidades	60 (43.5%)
- Hipertensión arterial sistémica	14 (10.1%)
- Obesidad (Cualquier grado)	10 (7.2%)
- Diabetes Mellitus tipo 2	9 (6.5%)
- Enfermedad Renal Crónica en terapia de reemplazo renal	1 (0.7%)
- Dislipidemia	3 (2.2%)
- Hipotiroidismo primario de etiología autoinmune	11 (8.0%)
- Hipertiroidismo primario de etiología autoinmune (Enfermedad de Graves)	3 (2.2%)
- Artritis Reumatoide	4 (2.9%)
- Lupus Eritematoso Generalizado	2 (1.4%)
- Otras enfermedades autoinmunes	9 (6.5%)
- Neoplasia conocida	16 (11.6%)
- Infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)	4 (2.9%)
- Epilepsia	2 (1.4%)
- Otras	5 (3.6%)
Curso de Falla Hepática	
- Hiperagudo (<= 7 días)	52 (37.7%)
- Agudo / Subagudo (> 7 días)	86 (62.3%)
Cumplió criterios de SIRS al diagnóstico	
- Si	105 (76.1%)
- No	33 (23.9%)
Grado Encefalopatía al ingreso (mediana, RIC)	2 (2-3)
INR al ingreso (mediana, RIC)	2.5 (1.7-3.5)
Encefalopatía al ingreso	
- Leve-moderada (grado I y II)	77 (55.8%)
- Grave (grado III y IV)	61 (44.2%)
Tiempo entre inicio de síntomas y desarrollo de Ictericia (mediana, RIC)	4 (1-14)
Tiempo entre desarrollo de Ictericia y Encefalopatía Hepática (mediana, RIC)	12.5 (4-31)
Tiempo entre instauración de Encefalopatía Hepática e Ingreso Hospitalario (mediana, RIC)	1 (1-6)
IMC (mediana, RIC)	24.23 (21.5-26.9)

Figura 2. Principales comorbilidades de la cohorte.



La principal etiología fue clasificada como indeterminada en un 21% (n=29) de los casos, seguida de daño hepático inducido por fármacos (DILI por sus siglas en inglés) en un 18.8% (n=26). Los fármacos que se asociaron al desarrollo de DILI se desglosan en la Tabla 2.1. La tercera etiología más frecuente fue hepatitis autoinmune en un 13.8% (n=19). En la tabla 2 y figura 3 se observan el resto de las etiologías.

Tabla 2. Etiologías de Falla Hepática Aguda	Total n=138 (%)
Indeterminada	29 (21%)
Daño hepático inducido por fármacos (DILI)	26 (18.8%)
Hepatitis Autoinmune	19 (13.8%)
Infección por Virus de Hepatitis A	14 (10.1%)
Infiltración por malignidad	12 (8.7%)
Isquemia	11 (8%)
Infección por Virus de Hepatitis B	8 (5.8%)
Linfocitosis hemofagocítica	5 (3.6%)
Infecciones diseminadas (Tuberculosis pulmonar e Infección por Virus Herpes Simple Diseminada)	4 (2.9%)
CBP	3 (2.2%)
Infección por Virus de Hepatitis E	2 (1.4%)
Reactivación de Virus de Hepatitis B	2 (1.4%)
CMV	1 (0.7%)
Hígado graso del embarazo	1 (0.7%)
Sobreposición HAI/CBP	1 (0.7%)

Figura 3. Etiologías de Falla Hepática Aguda.

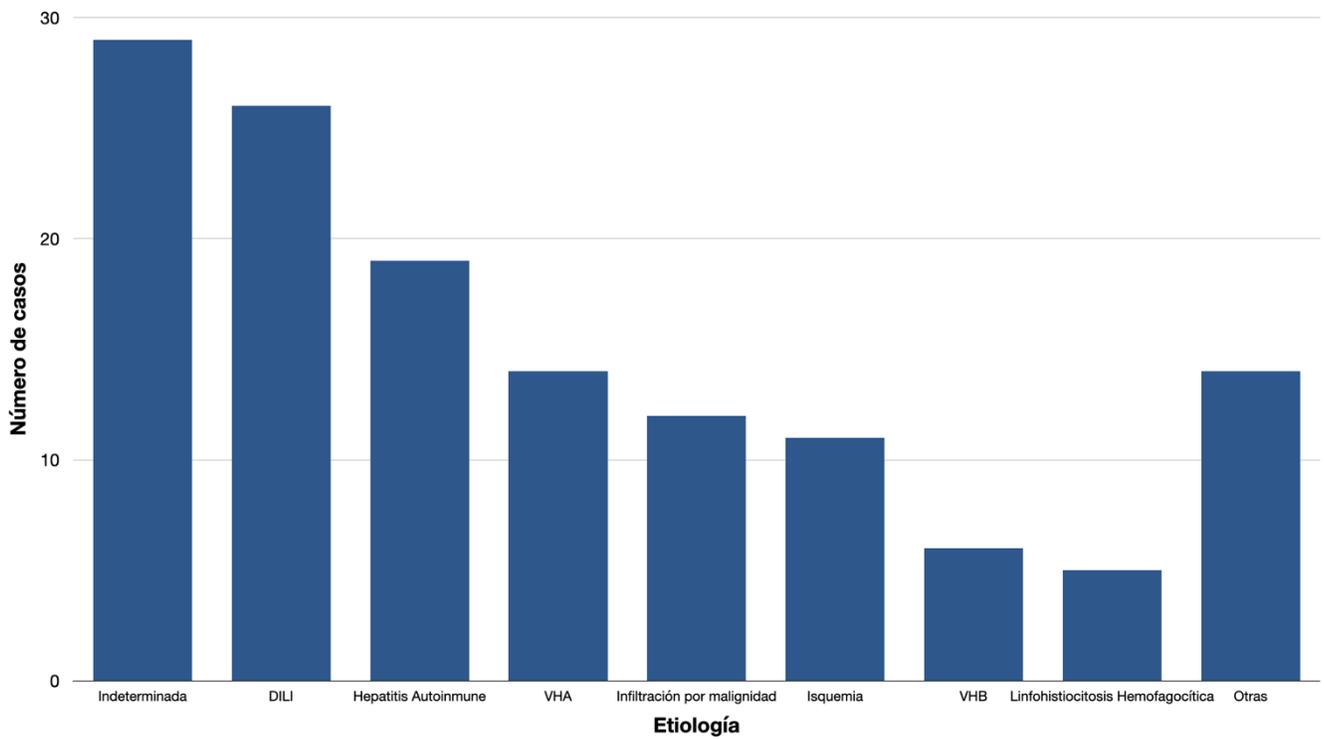


Tabla 2.1. Fármacos asociados a DILI	Total n=26 (%)
Suplementos alimenticios o herbolaria	11 (42.3%)
Fármacos para Tuberculosis (Antifímicos)	5 (19.2%)
Antibióticos	2 (7.6%)
Metotrexate	2 (7.6%)
Uso de Halotano Inhalado	2 (7.6%)
Fármacos anti-epilépticos	2 (7.6%)
Fármacos anti-tiroideos (Tiamazol)	1 (2.7%)
Quimioterapia (Esquema 7+3 para Leucemia Mieloide Aguda)	1 (2.7%)
Anti-fúngicos (Azoles)	1 (2.7%)

Los niveles en mediana de los exámenes de laboratorio fueron: proteína C reactiva de alta sensibilidad de 5.42 mg/dL, leucocitos de 9,300 células con neutrofilia de 7,500. Se observó hiperbilirrubinemia mixta a expensas de bilirrubina directa (bilirrubina total de 20.3 g/dL, bilirrubina directa de 11.7 g/dL y bilirrubina indirecta de 7.2 g/dL), con cifras de aspartato aminotransferasa (AST) de 272 UI/L y alanina aminotransferasa (ALT) de 207 UI/L, fosfatasa alcalina (FA) de 168 UI/L y gamma-glutamiltanspeptidasa (GGT) de 104 UI/L. El resto de las principales variables laboratoriales al ingreso se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Variables laboratoriales al ingreso	Mediana (RIC)
Proteína C reactiva de alta sensibilidad	5.42 (2.3 – 13.2)
Alfa-fetoproteína	8.5 (3.3 – 64.6)
Hemoglobina	11.2 (9 – 13.3)
Leucocitos x10 ³	9.3 (5.9 -15.1)
Neutrófilos Totales	7.5 (3.8 – 12.45)
Plaquetas	144.5 (79.7 – 211)
Bilirrubina Total	20.3 (10.6 – 28.0)
Bilirrubina Directa	11.7 (6.5 – 15.7)
Bilirrubina Indirecta	7.2 (3.6 – 12.3)
ALT	207 (67.6 – 822.0)
AST	272 (120 – 882.5)
FA	168 (105 -299.2)
GGT	104.4 (54.4 – 283)
Albúmina	2.4 (2.0 – 2.8)
Globulina	3.0 (2.3 – 3.8)
Fibrinógeno	144 (103 – 252.5)
Creatinina	1.2 (0.7 - 2.6)
Sodio	136 (132 – 141.2)
Cloro	105 (100 – 110)
Potasio	3.8 (3.46 – 4.49)
Fosforo	3.5 (2.49 – 5.2)
Magnesio	2.3 (2.0 – 2.52)
Calcio ionizado	4.1 (3.5 – 4.4)
pH	7.39 (7.28 – 7.46)
pCO ₂	30.2 (25.0 – 34.4)
Lactato	4.5 (2.4 – 6.9)

Se observó diferencia en la supervivencia global y supervivencia libre de trasplante de acuerdo con cada etiología. La etiología más favorable fue la infección por Virus de Hepatitis A (10.1% n=19) con una supervivencia global de 64.2% y supervivencia libre de trasplante de 66.6%, con un curso hiperagudo de la FHA en un 64.2% (n=9) de los casos. Se observó una menor supervivencia global (8.3%) y supervivencia libre de trasplante (0%) en casos secundarios a proceso infiltrativo neoplásico (8.7% n=12). Se observó una menor supervivencia global y supervivencia libre de trasplante en aquellas etiologías que tuvieron mayor número de casos de curso agudo o subagudo en comparación con aquellas donde predominaron los casos de curso hiperagudo. En la figura 4 se observan las características generales y principales desenlaces de acuerdo con las principales etiologías de FHA de la cohorte.

Figura 4. Características generales y desenlaces por cada grupo de etiología.

	Indeterminada (n=29) (21%)	DILI (n=26) (18.8%)	Hepatitis Autoinmune (n=19) (13.8%)	VHA (n=14) (10.1%)	Infiltración (n=12) (8.7%)	Isquemia (n=11) (8%)	VHB (n=8) (5.8%)	Otras causas (n=19) (13.8%)
Edad (mediana, años)	36	38	36	32	50.5	33	50.5	36
Mujeres (%)	58.6%	69.2%	78.9%	50%	58.3%	63.6%	0%	57.8%
Curso hiperagudo (Desarrollo de EH posterior a inicio de Ictericia en menos de 7 días) (%)	20.7% (n=6)	30.7% (n=8)	31.5% (n=6)	64.2% (n=9)	50% (n=6)	72.7% (n=8)	75% (n=6)	26.3% (n=5)
Curso agudo o subagudo (Desarrollo de EH posterior a inicio de Ictericia en más de 7 días) (%)	79.3% (n=23)	69.3% (n=18)	68.5% (n=13)	35.8% (n=5)	50% (n=6)	27.3% (n=3)	25% (n=2)	73.7% (n=14)
EH Grado III o IV (%)	48.2% (n=14)	38.4% (n=10)	68.4% (n=13)	35.7% (n=5)	41.6% (n=5)	36.3% (n=4)	75% (n=6)	31.5% (n=6)
ALT (mediana, UI/L)	146	258.5	479.5	1362.5	80	138.5	107	140
Bilirrubinas totales (mediana, mg/dL)	23.3	21.2	22.4	15.6	18.1	6.6	29.5	19.72
Trasplantados (%)	3.4% (n=1)	3.8% (n=1)	36.8% (n=7)	14.2% (n=2)	8.3% (n=1)	0%	0%	0%
Supervivencia libre de trasplante (%)	25%	44%	9.0%	66.6%	0%	18.2%	25%	15.7%
Supervivencia global (%)	27.5%	46.1%	36.8%	64.2%	8.3%	18.2%	25%	15.7%

El estudio diagnóstico de gabinete que más se realizó fue el USG de Hígado y vías biliares, en 65.9% (n=91). Los principales hallazgos reportados en el reporte final fueron: presencia de hepatomegalia en un 31.3%, esteatosis hepática generalizada en un 28.4%, la presencia de una arteria hepática hiperdinámica por doppler pulsado con aumento de sus índices de resistencia como dato de proceso inflamatorio hepático en un 15.3%, entre otros. En 62.3% (n=86) se realizó tomografía computada de hígado con contraste endovenoso y multifásica. Los principales hallazgos reportados fueron: la presencia de hepatomegalia en un 40.3%, esteatosis hepática generalizada en un 26.6%. Se observó una mayor utilidad de la TC al determinar presencia de lesiones sugestivas de depósitos secundarios o lesiones metastásicas en un 12.1% de los casos. Las alteraciones vasculares (como estenosis o trombosis de la arteria hepática) se reportaron en un 1.7% (n=2) por USG y en 1.1% (n=3) por TC. Se realizó biopsia hepática percutánea en 44.2% (n=61). La indicación más frecuente de la biopsia fue para determinar primario desconocido en pacientes con sospecha de infiltración. Los hallazgos histopatológicos más frecuentemente reportados fueron: infiltración neoplásica en un 19.4%, esteatosis microvesicular en un 15.2%, esteatosis macrovesicular en un 15.2%, hepatopatía colestásica en un 13.8% y necrosis submasiva y masiva en un 12.5%. En la tabla 4 se observa el resto de los exámenes de gabinete solicitados en la cohorte.

Tabla 4. Exámenes de gabinete	Total n=138
Se realizó Ultrasonido de Hígado y Vías Biliares:	
- Sí	91 (65.9%)
- No	47 (34.0%)
Hallazgos principales reportados en el ultrasonido (Más de 1 hallazgo por reporte):	
- Hepatomegalia	43 (31.3%)
- Esteatosis hepática generalizada	39 (28.4%)
- Arteria hepática hiperdinámica	21 (15.3%)

- Hallazgos de hepatopatía crónica	18 (13.1%)
- Normal	14 (10.2%)
- Alteraciones vasculares (Estenosis o trombosis de arteria hepática)	2 (1.7%)
Se realizó Tomografía Computada:	
- Sí	86 (62.3%)
- No	52 (37.7%)
Hallazgos principales reportados en la tomografía (Más de 1 hallazgo por reporte):	
- Hepatomegalia	50 (40.3%)
- Esteatosis hepática generalizada	33 (26.6%)
- Depósitos secundarios o lesiones metastásicas	15 (12.1%)
- Hallazgos de hepatopatía crónica	12 (9.6%)
- Edema periportal	10 (7.1%)
- Normal	4 (3.2%)
- Alteraciones vasculares (Estenosis o trombosis de arteria hepática)	3 (1.1%)
Se realizó biopsia hepática percutánea:	
- Sí	61 (44.2%)
- No	77 (55.8%)
Hallazgos histopatológicos principales reportados (Más de 1 hallazgo por reporte):	
- Infiltración por cáncer / Identificación histopatológica de primario	14 (19.4%)
- Esteatosis microvesicular	11 (15.2%)
- Esteatosis macrovesicular	11 (15.2%)
- Hepatopatía colestásica	10 (13.8%)
- Necrosis submasiva	9 (12.5%)
- Necrosis masiva	9 (12.5%)
- Hepatitis de interfase	3 (4.1%)
- Necrosis con balonización	3 (4.1%)
- Hepatitis granulomatosa	1 (1.6%)
- Normal	1 (1.6%)
- Fibrosis / Cirrosis	0 (0%)

Al ingreso, el grado de EH en mediana fue de 2 (RIC 2-3), con una Escala de Coma de Glasgow en mediana de 13 (RIC 10-14). Se solicitaron niveles de amonio arterial en 40 casos, con una mediana de 78 (RIC 52-160). De los 138 casos, un 27.5% (n=38) desarrollaron edema cerebral o hipertensión intracraneal. Se solicitó TC de cráneo en 60.1% (n=83). El hallazgo imagenológico que más se reportó en la TC fue la ausencia de datos imagenológicos de edema cerebral o hipertensión intracraneal en un 55.4% (n=46), seguido de datos imagenológicos de edema cerebral o hipertensión intracraneal en un 44.6% (n=37). En 5.8% (n=8) se complementó con resonancia magnética, de los cuales en un 87.5% (n=7) se reportó normal y en el resto con datos sugestivos de edema cerebral. Se realizó ultrasonografía Doppler transcraneal en 10.8% (n=15), reportándose como normal en un 53.3% (n=8), disminución de velocidades sistólicas en un 40% (n=6)

y aumento de las velocidades sistólicas en 6.7% (n=1). En la tabla 5 se observan el resto de variables de valoración neurológica.

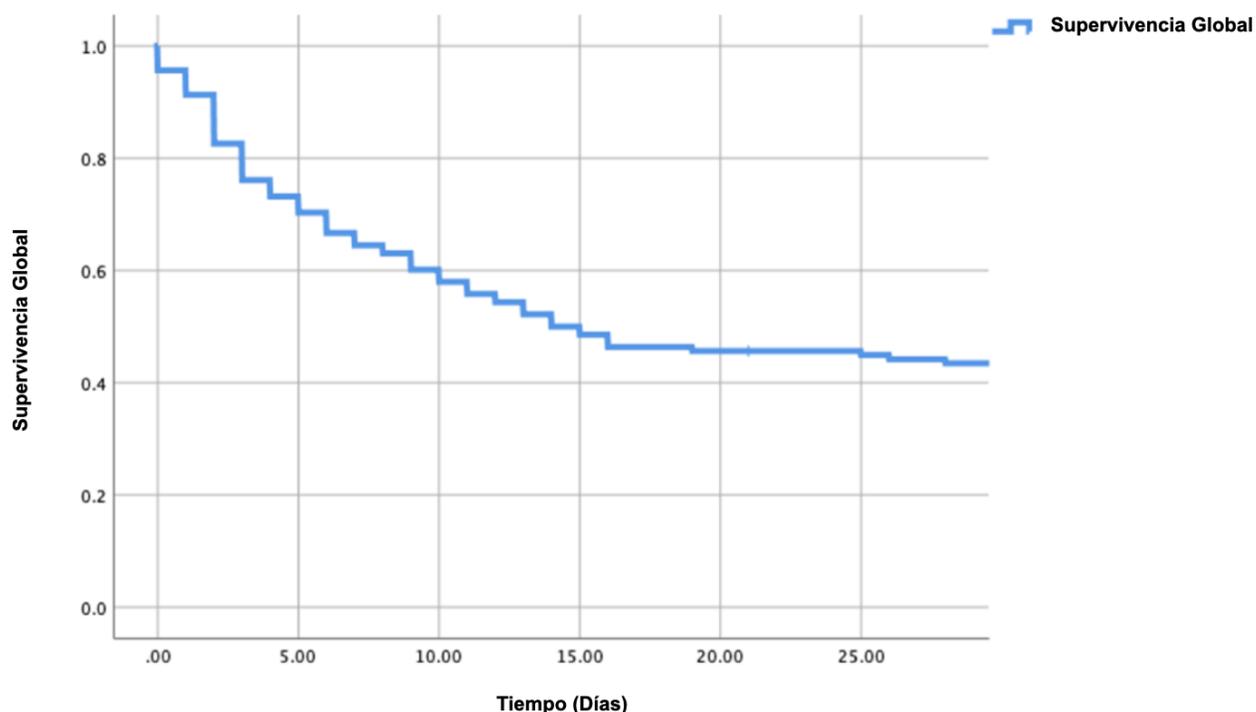
Tabla 5. Variables de valoración neurológica.	Total (n=138)
Grado de Encefalopatía Hepática al Ingreso (Mediana, RIC)	2 (2-3)
Escala de Coma de Glasgow (Mediana, RIC)	13 (10-14)
Desarrollo de edema cerebral o hipertensión intracraneal	38 (27.5%)
Se realizó tomografía computada de cráneo:	
- Sí	83 (60.1%)
- No	55 (39.9%)
Hallazgos principales reportados en la tomografía:	
- Estudio normal.	46 (55.4%)
- Datos de edema cerebral o indirectos de hipertensión intracraneal.	37 (44.6%)
Se realizó resonancia magnética de cráneo:	
- Sí	8 (5.8%)
- No	130 (94.2%)
Hallazgos principales reportados en la resonancia:	
- Estudio normal.	7 (87.5%)
- Datos de edema cerebral o indirectos de hipertensión intracraneal.	1 (12.5%)
Se realizó ultrasonografía doppler transcraneal:	
- Sí	15 (10.8%)
- No	123 (89.2%)
Hallazgos principales reportados en la resonancia:	
- Normal.	8 (53.3%)
- Disminución en velocidades sistólicas	6 (40%)
- Aumento de las velocidades sistólicas	1 (6.7%)

Un 35.5% (n=49) recibieron albúmina intravenosa. En cuanto al apoyo cardiovascular y circulatorio, 76.8% (n=106) recibieron apoyo vasopresor con norepinefrina y 6.5% (n=9) apoyo con inotrópicos. Un 20.2% (n=28) de los casos requirieron terapia de reemplazo renal con hemodiálisis intermitente, en un 92.8% (n=26) la indicación principal fueron la presencia de criterios dialíticos de urgencia y en 7.2% (n=2) por niveles de amonio arterial mayores a 200 mmol/L. Se administró transfusión de concentrados eritrocitarios en 28.9% (n=40), vitamina K en 65.2% (n=90), transfusión de plasmas frescos congelados en 66.6% (n=92), y crioprecipitados en 28.9% (n=40). En el manejo neurológico y de la encefalopatía hepática, las principales medidas e intervenciones fueron el uso de lactulosa vía oral o a través de sonda nasogástrica, o lactosa vía transrectal en enemas en 92.7% de los casos (n=128), antibióticos endoluminales no absorbibles (Rifaximina) en 31.1% (n=43) y L-Ornitina L-Aspartato vía parenteral en un 26% (n=36). Se indicó manejo antimicrobiano empírico en 82% de los casos (n=110), de los cuales en un 14.5% (n=16) se documentó aislamiento microbiológico de cultivos solicitados, y en 85.5% (n=94) no se documentó aislamiento microbiológico de los cultivos o no fueron solicitados. Se inició protocolo de trasplante en 33.5% (n=45) y 8.9% casos (n=12) fueron trasplantados. En la tabla 6 se observan el resto de las variables de tratamiento.

Tabla 6. Variables de tratamiento.	Total (n, %)
Líquidos parenterales: - Cristaloides - Albúmina	138 (100%) 49 (35.5%)
Soporte cardiovascular: - Vasopresores - Inotrópicos	106 (76.8%) 9 (6.5%)
Soporte orgánico: - Terapia de Reemplazo Renal - Ventilación Mecánica Invasiva	28 (20.2%) 72 (52.1%)
Terapia transfusional y apoyo hematológico: - Concentrados eritrocitarios - Plasmas Frescos Congelados - Crioprecipitados - Concentrados de Complejo Protrombínico - Vitamina K	40 (28.9%) 92 (66.6%) 41 (29.7%) 6 (4.3%) 90 (65.2%)
Manejo neurológico: - Antibióticos endoluminales no absorbibles (Rifaximina) - Lactulosa / Lactosa - L-Ornitina L-Aspartato - Soluciones hipertónicas al 3% - Manitol	43 (31.1%) 128 (92.7%) 36 (26%) 29 (21%) 11 (7.9%)
Antibióticos parenterales: - Infección documentada con microorganismo aislado por cultivos (Hemocultivos, cultivo de orina, cultivo de secreción bronquial) - Sin infección documentada por aislamiento en cultivos.	16 (11.5%) 85 (61.5%)
N-Acetilcisteína	30 (21.7%)
Corticoesteroides	70 (50.7%)
Inicio de protocolo de trasplante hepático	45 (33.5%)
Trasplantados	12 (8.9%)

Se observó una mortalidad de 68.1% (n=94) y una supervivencia global a los 28 días de 31.9% (n=48). En la figura 5 se observa la supervivencia global de todos los casos de la cohorte a 28 días por Kaplan y Meier.

Figura 5. Supervivencia global a 28 días.



La principal causa de muerte fue choque séptico en un 73.4% (n=69), seguida de causas neurológicas derivadas de complicaciones secundarias a edema cerebral, hipertensión intracraneal y finalmente herniación en un 17.0% (n=16). Como otras causas (3.1%) fueron derivadas principalmente de complicaciones de choque hipovolémico hemorrágico no controlado secundario a coagulopatía. En la tabla 7 se observan las principales causas de defunción.

Tabla 7. Causas de Muerte	Total (n=94)
Choque Séptico	69 (73.4%)
Causas neurológicas (Hipertensión intracraneal, herniación, Enfermedad Vascular Cerebral)	16 (17.0%)
Causas renales (Trastornos hidroelectrolíticos graves, Criterios dialíticos de urgencia)	5 (5.3%)
Otras causas	3 (3.1%)
Causas cardiovasculares (Infarto Agudo al Miocardio, Arritmias, Descompensación de Insuficiencia Cardíaca).	1 (1.2%)

Los factores que se asociaron a mayor mortalidad fueron: el curso agudo o subagudo (Desarrollo del cuadro de encefalopatía hepática a partir del inicio de la ictericia en un periodo mayor a 7 días) ($p=0.002$), mayor grado de encefalopatía hepática a su ingreso (Grados III y IV) ($p<0.001$) y criterios SIRS a su ingreso ($p<0.001$). Las fallas orgánicas extrahepáticas que más se asociaron con peores desenlaces y mayor mortalidad fueron: el desarrollo de lesión renal aguda ($p<0.001$), desarrollo de edema cerebral e

hipertensión intracraneal ($p < 0.001$), falla circulatoria y cardiovascular con necesidad de apoyo vasopresor ($p < 0.001$) e intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva ($p < 0.001$). El uso de n-acetilcisteína en cualquier etiología se asoció con un mejores desenlaces y mayor sobrevida global y libre de trasplante ($p = 0.004$). Aquellos pacientes enlistados y receptores de trasplante hepático presentaron mejor pronóstico y desenlaces que aquellos que no ($p = 0.001$). En la Tabla 8 se observan el resto de las variables y sus desenlaces.

Tabla 8. Variables categóricas y desenlaces asociados			
Variable	Muertos (n, %)	Vivos (n, %)	Valor de p
Previamente sano	59 (70.3%)	25 (29.7%)	$p = 0.522$
Sexo (Mujer)	53 (67.9%)	25 (32.1%)	$p = 0.865$
Mayor tiempo entre desarrollo de Síntomas y Hospitalización	44 (31.9%)	94 (68.1%)	$p = 0.139$
Mayor tiempo entre desarrollo de Ictericia y Hospitalización (Mediana)	94 (68.1%)	44 (31.9%)	$p = 0.068$
Curso agudo y subagudo	67 (77.9%)	19 (22.1%)	$p = 0.002^*$
Encefalopatía Hepática Grado III-IV	52 (85%)	9 (15%)	$p < 0.001^*$
Criterios de SIRS al ingreso	80 (76.1%)	25 (23.9%)	$p < 0.001^*$
Realización de biopsia hepática percutánea	40 (64.5%)	22 (35.5%)	$p = 0.119$
Desarrollo de LRA	66 (82.5%)	14 (17.5%)	$p < 0.001^*$
Edema Cerebral / Hipertensión Intracraneal	36 (94.7%)	2 (5.3%)	$p < 0.001^*$
Ingreso a UTI	64 (77.1%)	19 (12.9%)	$p = 0.016^*$
Uso de vasopresor	82 (77.3%)	24 (22.7%)	$p < 0.001^*$
Uso de inotrópico	8 (88.8%)	1 (11.2%)	$p = 0.191$
Uso de TRR	22 (75.8%)	7 (24.2%)	$p = 0.233$
IOT / Uso de VMI	59 (81.9%)	13 (18.1%)	$p < 0.001^*$
Receptores de Trasplante Hepático	2 (16.6%)	10 (83.4%)	$p = 0.001^*$
Uso de N-acetilcisteína (Cualquier etiología)	12 (40%)	18 (60%)	$p = 0.004^*$

Se analizaron las variables continuas que más se asociaron con mortalidad al comparar el grupo de pacientes muertos contra aquellos que sobrevivieron. Se observó que las diferencias estadísticamente significativas fueron la diferencia en INR en ambos grupos (2.8 vs. 2.0) ($p = 0.001$), niveles de lactato (5.3 vs. 3.7) ($p < 0.001$), mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (7.2 vs 3.4) ($p = 0.014$), y niveles menores de Fibrinógeno (117 vs. 204) ($p = 0.001$). En la tabla 9 se observan el resto de las variables y sus desenlaces.

Tabla 9. Variables continuas y desenlaces asociados con mortalidad			
Variable	Muertos, mediana (RIC)	Vivos, mediana (RIC)	Valor de p
Mayor tiempo entre desarrollo de Ictericia y Hospitalización	15 (4-38.2)	7.5 (4.0-19.5)	p=0.068
INR	2.8 (1.8-4.4)	2.0 (1.6-2.5)	p=0.001*
Alfa-feto proteína	5.9 (3.0-31.3)	35.5 (4.1-128.4)	p=0.092
Lactato	5.3 (3.1-7.7)	3.7 (3.3-4.7)	p=<0.001*
Amonio arterial	100.5 (62-184)	74.5 (45.7-112)	p=0.108
Proteína C Reactiva de alta sensibilidad	7.2 (2.5-16.9)	3.4 (1.3-8.2)	p=0.014*
Bilirrubinas totales	21.5 (9.5-29.0)	17.2 (12.1-25.7)	p=0.546
ALT	139.6 (55.5-427.2)	455 (137.3-1244.2)	p=0.108
Fibrinógeno	117 (95-205)	204 (118.2-314.2)	p=0.001*

DISCUSIÓN

En esta cohorte de pacientes se describen las características demográficas al ingreso, las etiologías, los desenlaces asociados a cada etiología, variables principales de tratamiento, supervivencia global, supervivencia libre de trasplante hepático, y las principales causas de muerte, de todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) con diagnóstico definitivo de FHA, en un periodo comprendido desde 1987 a 2023. De los 562 expedientes proporcionados con diagnóstico de FHA, se excluyeron aproximadamente un 70% por mal diagnóstico, es decir, por no cumplir con todos los criterios actuales para diagnóstico de FHA. Esto probablemente refleje la importancia de la estandarización en los criterios diagnósticos proporcionada por la EASL en 2017¹.

En relación a las características demográficas y generales de la población estudiada en la cohorte, se encontró que la mayoría eran mujeres en un 60.6% (n=84), jóvenes con una mediana de edad al diagnóstico de 38.5 años, sin antecedentes médicos conocidos o comorbilidades en un 56.5% (n=78), lo que nos habla de la importancia de esta enfermedad por su alta prevalencia en pacientes jóvenes y sin comorbilidades previas que conlleva a una alta mortalidad, y que son datos similares a los publicados en una cohorte multicéntrica de pacientes con diagnóstico de FHA realizada en 31 centro de trasplante de Estados Unidos, donde el 69.3% (n=1434) eran mujeres y únicamente el 17.6% (n=364) padecían alguna enfermedad previamente¹¹. Destacó en nuestra cohorte la alta prevalencia de pacientes con comorbilidades previas, ya que en se reportaron comorbilidades en el 43.5% (n=60). La principal comorbilidad fue la presencia de neoplasia primaria conocida previa a su ingreso en un 11.6% (n=16), lo cual se explica probablemente por el tipo de pacientes y población atendida en el INCMNSZ.

En relación al curso de la FHA se consideró como subagudo cuando se desarrolló el cuadro de EH a partir del inicio de la ictericia en menos de 7 días, y agudo/subagudo cuando se desarrolló posterior a los 7 días. Se observó que predominó el curso agudo/subagudo en un 62.3% (n=86) sobre el curso agudo en un 37.7% (n=52), probablemente por las principales etiologías observadas en nuestra cohorte que se han descrito y asociado más frecuentemente a cursos agudos o subagudos (Indeterminada, DILI, hepatitis autoinmune). El grado en mediana de EH fue grado II (RIC 2-3), y de INR de 2.5 (RIC 1.7-3.5). Posteriormente clasificamos el grado de EH al ingreso como leve-moderado (en aquellos que ingresaron o debutaron con EH Grado I/II) y grave (Grado III/IV) con base en lo descrito a nivel global que ha conferido peor pronóstico, observando que ingresaron más pacientes con EH en leve-moderada en un 55.8% (n=77) en comparación que aquellos que ingresaron con un cuadro grave en un 44.2% (n=61). La gran mayoría de los pacientes ingresaron con datos de respuesta inflamatoria sistémica en un 76.1% (n=105) aún en ausencia de sospecha de infecciones sistémicas, traduciendo la respuesta inflamatoria que presenta la FHA. Se analizó de igual forma el tiempo entre el inicio de síntomas y el desarrollo de ictericia en mediana que fue de 4 días (RIC 1-14), el tiempo entre el desarrollo de ictericia y EH que fue de 12.5 (RIC 4-31), y el tiempo entre la Instauración de la EH y el ingreso hospitalario que fue menor, de 1 día (RIC 1-6), lo cual nos habla que la mayoría de los pacientes buscarán atención

médica e ingresaran a hospitalización hasta que desarrolle el cuadro de encefalopatía hepática, y no cuando inicien los signos y síntomas iniciales (que son muy inespecíficos). Esto traduce la importancia de mantener un bajo umbral y una sospecha diagnóstica en todo paciente con alteración en la química hepática que desarrolla ictericia, aún sin EH, para una referencia oportuna y valoración a un centro de trasplante para determinar objetivamente si se trata o no de un caso de FHA para un diagnóstico temprano y por lo tanto ofrecer vigilancia y tratamiento de estos pacientes.

Se encontraron similitudes en cuanto a las etiologías de esta cohorte con lo descrito más recientemente a nivel internacional. En otra cohorte multicéntrica de Estados Unidos de pacientes con FHA enlistados para trasplante hepático, se documentó que la principal etiología fue clasificada con indeterminada en un 22%, seguida de DILI en un 18% y toxicidad por Paracetamol en un 18%¹⁴. Se observó que la principal etiología de la cohorte fue establecida como indeterminada en un 21% (n=29), es decir, posterior a la realización de dichos estudios laboratoriales, ultrasonido y/o tomografía computada, e incluso biopsia hepática percutánea, no se logró establecer un agente etiológico como causa del cuadro de FHA. La segunda causa descrita fue el DILI en un 18.8% (n=26), y los fármacos que más se asociaron fueron los suplementos alimenticios o herbolaria en un 42.3% (n=11), seguido de fármacos para tratamiento de Tuberculosis en un 19.2% (n=5) y en tercer lugar se encontraron múltiples causas en la misma frecuencia: Uso de antibióticos beta-lactámicos, metotrexate para tratamiento de enfermedades autoinmunes, uso de halotano inhalado en procedimientos quirúrgicos programados, y fármacos anti-tiroideos, todos en un 7.6% (n=2). La tercera etiología más frecuentemente encontrada fue por hepatitis autoinmune en un 13.8% (n=19), de los cuales todos fueron casos de novo, es decir, debutaron con FHA, y en cuarto lugar infección aguda por Virus de Hepatitis A en un 10.1% (n=14). A diferencia de lo descrito a nivel mundial, se encontró que la quinta etiología más frecuente fue infiltración por malignidad extra-hepática en un 8.7% (n=11), tratándose de neoplasias hematológicas y trastornos linfoproliferativos en 66.6% de los casos (n=8) y en el resto metástasis de tumores de órganos sólidos primarios, probablemente en relación con el tipo de población atendida en el INCMNSZ. Esto refleja la importancia del tipo de paciente y población que se atiende, lo que explica los cambios en las etiologías discretas a nivel mundial.

Se ha descrito a nivel global que la etiología y el curso de la FHA es de los principales determinantes y predictores de desenlace. En esta cohorte, se observó una mayor supervivencia global y libre de trasplante en aquellas etiologías que cursaron de manera hiperaguda. Al analizar la supervivencia de cada grupo etiológico, se encontró que la etiología más favorable fue la infección aguda por Virus de Hepatitis A, con una supervivencia global de 64.2% y supervivencia libre de trasplante de 66.6%, observando que en un 64.2% (n=9) de los casos cursaron de manera hiperaguda. Aquellas etiologías donde predominó el curso agudo/subagudo de la enfermedad se observaron peores desenlaces. Se observó una menor supervivencia global (8.3%) y supervivencia libre de trasplante (0%) en casos secundarios a proceso infiltrativo neoplásico (8.7% n=12), probablemente por el pobre pronóstico que confiere la presencia de lesiones metastásicas en esta población, y considerándose hoy día como criterio de futilidad para iniciar protocolo de trasplante hepático, cuidados de soporte, y la necesidad que tienen

estos pacientes de iniciar manejo de soporte y/o cuidados paliativos. En casos secundarios a etiología indeterminada (21%, n=29) se observó predominantemente un curso agudo/subagudo en un 79.3% (n=32), y una menor supervivencia global (27.5%) y supervivencia libre de trasplante (25%) en estos pacientes. Se puede concluir entonces, que tanto la etiología y el curso de la enfermedad, es de los predictores más importantes para determinar pronóstico en nuestra población con diagnóstico de FHA, y por lo tanto se deben establecer medidas y realizar el abordaje diagnóstico de manera estandarizada para lograr integrar el diagnóstico etiológico y determinar el curso de la enfermedad de manera temprana.

Al analizar las variables de los exámenes laboratoriales al ingreso, se encontró en esta cohorte predominaron los pacientes con alteración de la química hepática con un patrón colestásico e hiperbilirrubinemia mixta a expensas de bilirrubina directa. Los valores en mediana de bilirrubinas totales fueron de 20.3 (RIC 10.6-28.0), bilirrubina directa de 11.7 (RIC 6.5-15.7) y bilirrubina indirecta de 7.2 (RIC 3.6-12.3). No se observó tanta elevación de transaminasa, con mediana de ALT de 207 (RIC 67.6-822.0) y AST de 272 (RIC 120-882.5), con fosfatasa alcalina de 168 (105 -299.2) y GGT de 104.4 (RIC 54.4-283). Estos hallazgos reflejan que en la cohorte no predominaron etiologías que cursan clásicamente con menor grado de bilirrubinas y mayor grado de transaminasas (Por encima de 1000 UI/L), que por lo general se describen que tienen un curso hiperagudo y por lo tanto representan entidades conllevan mejor pronóstico (Tales como hepatitis virales agudas o toxicidad por paracetamol), sino que predominaron aquellas etiologías en las que se observa un mayor grado de hiperbilirrubinemia y coagulopatía, clásicamente asociadas a un curso agudo/subagudo de la enfermedad y por lo tanto peor pronóstico (Tales como etiologías indeterminadas, DILI, o hepatitis autoinmune), aunque tiempo puede ser reflejo de el tiempo que tardan en acudir a hospitalización donde ya las cifras de transaminasas se encuentran en descenso y predomina la ictericia, EH y coagulopatía más que la alteración hepatocelular de daño hepático. Al analizar los reactantes de fase aguda, se encontraron niveles elevados en cifra de leucocitos con mediana de 9,300 (RIC 5.9 -15.1) y elevación en proteína C reactiva ultrasensible en 5.42 (RIC 2.3-13.2), sin necesariamente asociarse a un foco infeccioso activo o identificado de manera objetiva, lo cual refleja el estado de respuesta inflamatoria sistémica y estado circulatorio hiperdinámico con niveles elevados de lactato con mediana de 4.5 (RIC 2.4-6.9) sin estar asociado a un estado de choque en relación a la FHA.

El estudio que más se solicitó fue el ultrasonido de hígado y vías biliares en un 65.9% (n=91), y el hallazgo principalmente reportado fue la presencia de Hepatomegalia en un 31.3% (n=43), seguido de esteatosis hepática generalizada en un 28.4% (n=39) y en tercer lugar la presencia de una arteria hepática hiperdinámica a la aplicación de Doppler pulsado en relación a datos indirectos de proceso inflamatorio hepático en un 15.3% (n=21). El segundo estudio que más se solicitó fue la tomografía computada multifásica de hígado en un 62.3% (n=86). Los hallazgos obtenidos de la tomografía no fueron distintos a lo reportado en el USG, sin embargo, se observó una mayor utilidad de la TC al determinar presencia de lesiones sugestivas de depósitos secundarios o lesiones metastásicas en un 12.1% de los casos. Se solicitó biopsia hepática percutánea en 44.2% (n=61), siendo la principal indicación de biopsia determinar primario desconocido

en pacientes con sospecha de infiltración, y lo más frecuentemente reportado histopatológicamente fue infiltración neoplásica en un 19.4%, seguida de esteatosis microvesicular en un 15.2%, esteatosis macrovesicular en un 15.2%, hepatopatía colestásica en un 13.8% y necrosis submasiva y masiva en un 12.5%. Es importante mencionar que, salvo aquellos casos donde la etiología fue infiltración por neoplasia extra-hepática, la biopsia hepática no determinó el diagnóstico definitivo en ningún caso, salvo que apoyo la sospecha diagnóstica inicial de DILI.

El deterioro neurológico caracterizado por EH es un requisito diagnóstico para el diagnóstico definitivo de FHA. Se observó que, en esta cohorte, el grado en mediana de encefalopatía hepática al ingreso fue grado II (RIC 2-3), con una escala de Coma de Glasgow de 13 puntos (RIC 10-14). Al determinar niveles de amonio arterial, que es una recomendación su determinación en guías internacionales por implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que niveles por encima de 200 mmol/L se han asociado con desarrollo de hipertensión intracraneal, se encontró que únicamente en 40 pacientes fueron solicitados, con un valor en mediana de 78 (RIC 52-160). El edema cerebral e hipertensión intracraneal están descritas como las complicaciones neurológicas más frecuentes a diferencia de la EH asociada a cirrosis hepática o tipo C; dicha complicación se desarrolló en un 27.5% (n=38). Se recomienda la realización de tomografía computada de cráneo en aquellos pacientes que no mejoran posterior al manejo con medidas anti-amonio iniciales, que cuenten con datos clínicos de focalización o sugestivos de hipertensión intracraneal a la exploración física, o que persistan con deterioro neurológico o inicien con EH grado III o IV. Se solicitó en 60.1% (n=83), y el hallazgo más frecuentemente reportado fue un estudio tomográfico normal en un 55.4% (n=46) seguido de presencia de hallazgos imagenológicos sugestivos de edema cerebral o hipertensión intracraneal en un 44.6% (n=37). En pocos pacientes se solicitó complementar con resonancia magnética, principalmente en aquellos que persistieron con deterioro neurológico y contaron con una tomografía computada de cráneo normal, únicamente en un 5.8% (n=8), y en un 87.5% (n=7) se reportó como normal y con ausencia de datos imagenológicos por resonancia magnética sugestivos de edema cerebral o hipertensión intracraneal. El USG Doppler es una herramienta que ayuda a la valoración neurológica, no invasivo, que permite valorar el estado de perfusión cerebral y de presión intracerebral, recomendado en todos los pacientes protocolizados para trasplante hepático. Se realizó el estudio únicamente en 10.8% de los casos (n=15), y el hallazgo más frecuentemente reportado fue un estudio con velocidades normales en un 53.3% (n=8), seguido de disminución de velocidades sistólicas en un 40% (n=6) y finalmente aumento de las velocidades sistólicas en 6.7% (n=1). Se requiere su realización en mayor número de pacientes para detectar cambios neurológicos no detectables por tomografía computada o resonancia magnética que persistan con deterioro neurológico.

Actualmente, las recomendaciones de tratamiento se encuentran estandarizadas con base en las guías actuales (AASLD, EASL, AGA)^{1,15}. En todos los casos de la cohorte se administraron líquidos parenterales cristaloides, y a pesar de que no se recomienda el uso de albúmina en pacientes con FHA, se utilizó en un 35.5% (n=49), y la principal indicación fue deterioro de la función renal por persistencia de elevación en cifra de

creatinina sérica. El vasopresor de elección recomendado es la norepinefrina, y se utilizó en 76.8% (n=106) de los pacientes por persistencia de cifras tensionales bajas acompañadas de datos clínicos de hipoperfusión, sin embargo, en una gran cantidad de pacientes se inició por persistencia de estado hiperdinámico circulatorio y elevación en cifra de lactato sérico. La terapia de reemplazo renal se recomienda en aquellos pacientes que cursen con criterios dialíticos de urgencia o con niveles arteriales de amonio mayores a 200 mmol/L. Un 20.2% (n=28) de los casos requirieron terapia de reemplazo renal con hemodiálisis intermitente, en un 92.8% (n=26) la indicación principal fueron la presencia de criterios dialíticos de urgencia y en 7.2% (n=2) por niveles de amonio arterial mayores a 200 mmol/L. En cuanto al tratamiento neurológico y de la EH, las principales medidas e intervenciones fueron el uso de lactulosa vía oral o a través de sonda nasogástrica, o lactosa vía transrectal en enemas en 92.7% de los casos (n=128), antibióticos endoluminales no absorbibles (Rifaximina) en 31.1% (n=43) y L-Ornitina L-Aspartato vía parenteral en un 26% (n=36). El uso de L-ornitina L-aspartato hoy día es controversial, puesto que se han descrito peores desenlaces en aquellos que lo reciben, sin embargo puede significar que quienes lo reciben se encuentra en peor grado de encefalopatía hepática (Grado III o IV), y por lo tanto cuentan con un peor pronóstico independientemente de las medidas anti-amonio que se utilicen.

En cuanto al soporte hematológico y transfusional, se recomienda no corregir la coagulopatía de manera indiscriminada en ausencia de datos clínicos de sangrado, y la única indicación es en presencia de este o para procedimientos invasivos. Sin embargo, se observó que se administró transfusión de concentrados eritrocitarios en 28.9% (n=40), vitamina K en 65.2% (n=90), transfusión de plasmas frescos congelados en 66.6% (n=92), y crioprecipitados en 28.9% (n=40). La principal indicación para transfusión de concentrados eritrocitarios fue la presencia de niveles de hemoglobina menores a 7 g/dL, y la mayoría de los pacientes que recibieron vitamina K fue en ausencia de sangrado activo y sin procedimientos invasivos programados. Se debe considerar que la transfusión de estos hemoderivados o corrección de lo mismo predispone a complicaciones como eventos trombóticos o sobrecarga de volumen.

Las recomendaciones actuales refieren que ante la sospecha, se debe iniciar el manejo antimicrobiano empírico debido a la gran morbimortalidad que confiere la falta de tratamiento en un proceso séptico o choque séptico. Por una parte, sabemos que la FHA predispone a infecciones invasivas y bacteriemias por la disfunción circulatoria aguda por aumento de translocación bacteriana, sin embargo, la misma FHA cursa con un estado hiperdinámico circulatorio, aumento en cifra de leucocitos y reactantes de fase aguda por el mismo proceso inflamatorio agudo sin necesariamente asociarse con un estado de infección agudo sino por el mismo proceso de la FHA. En esta cohorte, la mayoría de los pacientes recibieron manejo antimicrobiano empírico, en un 82% de los casos (n=110), de los cuales, únicamente en un 14.5% (n=16) se documentó aislamiento microbiológico de cultivos solicitados, y en 85.5% (n=94) no se documentó aislamiento microbiológico de los cultivos o no fueron solicitados. Se debe considerar ser más juiciosos en el uso de antimicrobianos empíricos, sin embargo, es difícil discernir quienes realmente se encuentran bajo un proceso infeccioso agudo o quienes es únicamente la presencia de respuesta inflamatoria sistémica la FHA.

En cuanto a otras variables del tratamiento, el tratamiento con N-acetilcisteína está recomendado en todos los pacientes con FHA independientemente de la etiología por su mejoría en supervivencia global y supervivencia libre de trasplante. En esta cohorte, se utilizó únicamente en un 21.7% (n=30), probablemente en relación a que es un medicamento que en México no se encuentra disponible en su presentación intravenosa, y se utiliza en tabletas efervescentes por sonda nasogástrica. Se debe utilizar más este medicamento en todos los casos de FHA puesto que es un medicamento que ha logrado mejorar la mortalidad y disminución de necesidad de trasplante, así como mejorar la sobrevida. Otro medicamento que se utilizó de manera indiscriminada fueron los corticoesteroides en un 50.7% (n=70), a pesar de que no se recomienda su uso generalizado y su utilidad incluso en etiologías autoinmunes actualmente es debatible, predisponiendo a infecciones graves o choque séptico, por lo que se deberían seleccionar mejor a aquellos pacientes que reciban tratamiento con corticoesteroides.

La cohorte realizada en Estados Unidos de América por el Grupo de Estudio de Falla Hepática Aguda (ALFSG, por sus siglas en inglés), que registró los desenlaces de pacientes con FHA de Enero 1998 a Octubre 2018, reportó que los 2430 casos, se reportó que 25.6% (n=624) de todos los casos fueron ingresados a lista de espera para trasplante hepático, de los cuales 64% (n=398) recibieron trasplante hepático, 16% (n=100) fallecieron antes del trasplante y 20% (n=126) tuvieron recuperación espontánea¹⁴. En nuestro estudio observamos que 33.5% (n=45) de todos los pacientes se inició protocolo de trasplante hepático. Las guías actuales recomiendan que se inicie en todos los casos salvo que exista alguna etiología que contraindique el trasplante como neoplasias activas o causas infiltrativas, que en esta cohorte fueron únicamente 8.7% (n=12), o donde exista poca utilidad como en causas isquémicas, que en esta cohorte fueron 8% (n=11) de todos los casos, o infecciones diseminadas, que fueron 2.9% (n=4).

Se observó en esta cohorte una mortalidad mucho mayor a la reportada en la cohorte de Estados Unidos¹⁴. La mortalidad fue de 68.1% (n=94), con una supervivencia global a los 28 días de 31.9% (n=48). La supervivencia libre de trasplante varió con base en la etiología: Se observó una mayor supervivencia libre de trasplante, de 66.6%, en FHA secundaria a infección aguda por VHA, seguida de 44% en DILI, y de 25% en causas Indeterminadas y reactivación por VHB. Al analizar las causas de muerte con base en los diagnósticos emitidos en certificados de defunción, la principal causa fue determinada como Choque Séptico en un 73.4% (n=69), seguida de causas neurológicas derivadas de complicaciones secundarias a edema cerebral, hipertensión intracraneal y finalmente herniación en un 17.0% (n=16). Como otras causas (3.1%) fueron derivadas principalmente de complicaciones de choque hipovolémico hemorrágico no controlado secundario a coagulopatía. Cabe mencionar que, en gran parte de los pacientes que se emitió el diagnóstico de Choque Séptico, fue por disfunción circulatoria por estado hiperdinámico con respuesta inflamatoria sistémica sin necesariamente identificación objetiva de algún aislamiento microbiológico.

Al comparar las variables más significativas en aquellos vivos a los 28 días contra aquellos que murieron, los factores que se asociaron a mayor mortalidad fueron: el curso agudo o subagudo (Desarrollo del cuadro de encefalopatía hepática a partir del inicio de

la ictericia en un periodo mayor a 7 días) ($p=0.002$), mayor grado de encefalopatía hepática a su ingreso (Grados III y IV) ($p<0.001$) y criterios de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) a su ingreso ($p<0.001$). Las fallas orgánicas extrahepáticas que más se asociaron con peores desenlaces y mayor mortalidad fueron: el desarrollo de lesión renal aguda ($p<0.001$), desarrollo de edema cerebral e hipertensión intracraneal ($p<0.001$), falla circulatoria y cardiovascular con necesidad de apoyo vasopresor ($p<0.001$) e intubación orotraqueal con ventilación mecánica invasiva ($p<0.001$). El uso de n-acetilcisteína en cualquier etiología se asoció con un mejores desenlaces y mayor sobrevida global y libre de trasplante ($p=0.004$). Aquellos pacientes enlistados y receptores de trasplante hepático presentaron mejor pronóstico y desenlaces que aquellos que no ($p=0.001$). Se observó de igual forma, que las diferencias estadísticamente significativas fueron la diferencia en INR en ambos grupos (2.8 vs. 2.0) ($p=0.001$), niveles de lactato (5.3 vs. 3.7) ($p<0.001$), mayores niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (7.2 vs 3.4) ($p=0.014$), y niveles menores de Fibrinógeno (117 vs. 204) ($p=0.001$). La alteración en bilirrubinas totales o ALT no fueron estadísticamente significativas ($p=0.546$ y $p=0.108$, respectivamente), lo que traduce que el grado de alteración en la química hepática no traduce pronóstico.

CONCLUSIONES

La FHA continúa siendo un problema de salud importante. Si bien se trata de una entidad con baja prevalencia a nivel mundial, continúa teniendo una alta mortalidad. Se necesitan identificar a tiempo a estos pacientes desde el inicio de los primeros signos o síntomas (Ictericia o EH) para que sean referidos de manera oportuna a un centro con capacidad de trasplante y que cuente con el equipo multidisciplinario necesario para el tratamiento de estos pacientes. Es una enfermedad que afecta predominantemente a población joven y sin antecedentes médicos de importancia. La principal etiología observada en esta cohorte de pacientes fue clasificada como indeterminada, y se observó una mortalidad de 68.1%. Los factores clínicos al ingreso que más se asociaron a mortalidad y peores desenlaces fue la etiología de FHA, el grado de EH al ingreso y el curso agudo o subagudo de la enfermedad. Identificar las fallas orgánicas extra-hepáticas al ingreso es importante pues tienen factores pronósticos importantes. Se requiere el involucro temprano del equipo de trasplante hepático para ofrecer el tratamiento curativo de esta enfermedad que demostró disminuir la mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines panel; Wendon, J; Panel members; Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative; Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047-1081.
2. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273–275.
3. Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252–253.
4. Tandon BN, Bernuau J, O'Grady J, Gupta SD, Krisch RE, Liaw YF, et al. Recommendations of the International Association for the Study of the Liver Subcommittee on nomenclature of acute and subacute liver failure. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:403–404.
5. Sugawara K, Nakayama N, Mochida S. Acute liver failure in Japan: definition, classification, and prediction of the outcome. *J Gastroenterol* 2012;47:849–861.
6. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJ, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013;59:74–80.
7. Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology* 1986;6:288–294.
8. Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1319–28.
9. Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012;57:288–296.
10. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190–201.
11. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164: 724–32.
12. Bernal W, Hyrylainen A, Gera A, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59: 74–80.
13. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016; 14: 1199–206.
14. Karvellas CJ, Leventhal TM, Rakela JL, Zhang J, Durkalski V, Reddy KR, Fontana RJ, Stravitz RT, Lake JR, Lee WM, Parekh JR. Outcomes of patients with acute liver failure listed for liver transplantation: A multicenter prospective cohort analysis. *Liver Transpl*. 2023 Mar 1;29(3):318-330.
15. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1179-97.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polson J, Lee WM; American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005 May;41(5):1179-97.
2. Cordoba J, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I; EASL Governing Board representative; Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol*. 2017 May;66(5):1047-1081.
3. Tujios S, Stravitz RT, Lee WM. Management of Acute Liver Failure: Update 2022. *Semin Liver Dis*. 2022 Aug;42(3):362-378. doi: 10.1055/s-0042-1755274.
4. Stravitz RT, Lee WM. Acute liver failure. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):869-881.
5. Karvellas CJ, Leventhal TM, Rakela JL, Zhang J, Durkalski V, Reddy KR, Fontana RJ, Stravitz RT, Lake JR, Lee WM, Parekh JR. Outcomes of patients with acute liver failure listed for liver transplantation: A multicenter prospective cohort analysis. *Liver Transpl*. 2023 Mar 1;29(3):318-330.