

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura: Trasplante hepático

Fracaso hepático agudo y su relación con el trasplante hepático

María-Vega Catalina Rodríguez

Médico Adjunto. Unidad de Agudos y Sangrantes. Hepatología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, CIBERehd, Madrid

Índice

- Aspectos generales
 - Definición
 - Epidemiología
 - Etiología
- Manifestaciones clínicas
- Diagnóstico
- Tratamiento
 - Etiológico
 - Medidas generales
 - Trasplante hepático
 - Soporte hepático
- Conclusiones

Fallo hepático agudo. Definición

Insuficiencia hepática aguda grave

Fallo hepático fulminante

Fallo hepático agudo

Fulminant Hepatic Failure

“ a severe liver injury, potentially reversible in nature and with onset of hepatic encephalopathy within 8 weeks of the first symptoms in the absence of pre-existing liver disease”

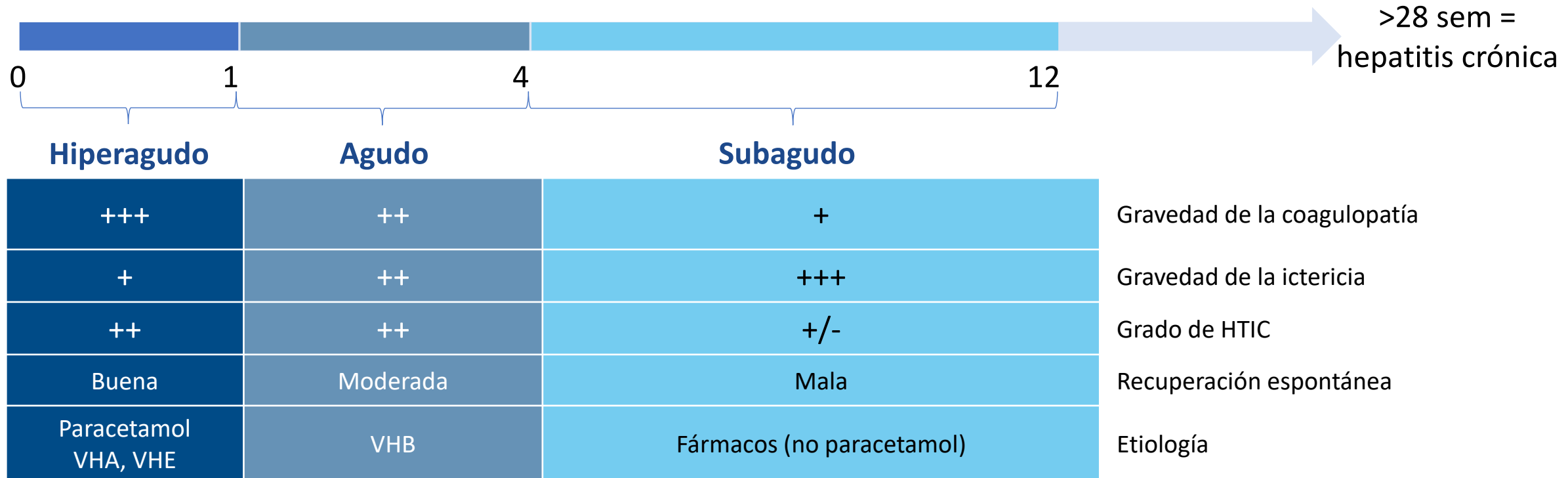
Fallo hepático agudo. Definición

EASL guidelines 2017

- Deterioro agudo y grave de la función hepática.
- En un HÍGADO PREVIAMENTE SANO:
 - Excepción: la enfermedad de Wilson, reactivación de VHB, la hepatitis autoinmune y el síndrome de Budd-Chiari de presentación aguda (con EH), a pesar de que habitualmente en estos casos existe una hepatopatía previa pero asintomática y no diagnosticada previamente.
- Se caracteriza por:
 - Coagulopatía (**TP <40%, INR≥1.5**): **HEPATITIS AGUDA GRAVE**
 - Encefalopatía hepática (cualquier grado). No exigible en niños (INR>4)
 - Punto clave para hablar de **FALLO HEPÁTICO AGUDO**
 - Distintas clasificaciones según momento de aparición
 - Duración < **28 semanas**

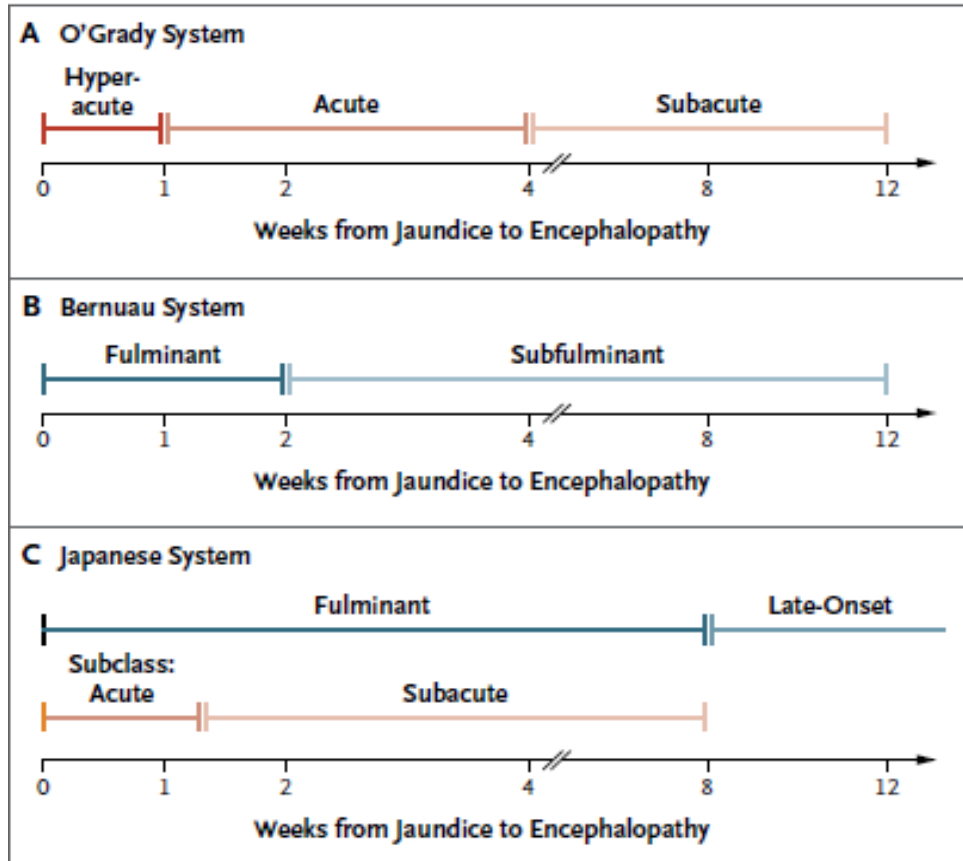
Fallo hepático agudo. Definición

Encefalopatía: inicio y etiología



Fallo hepático agudo. Definición

■ Intervalo ictericia-encefalopatía: CURSOS CLÍNICOS

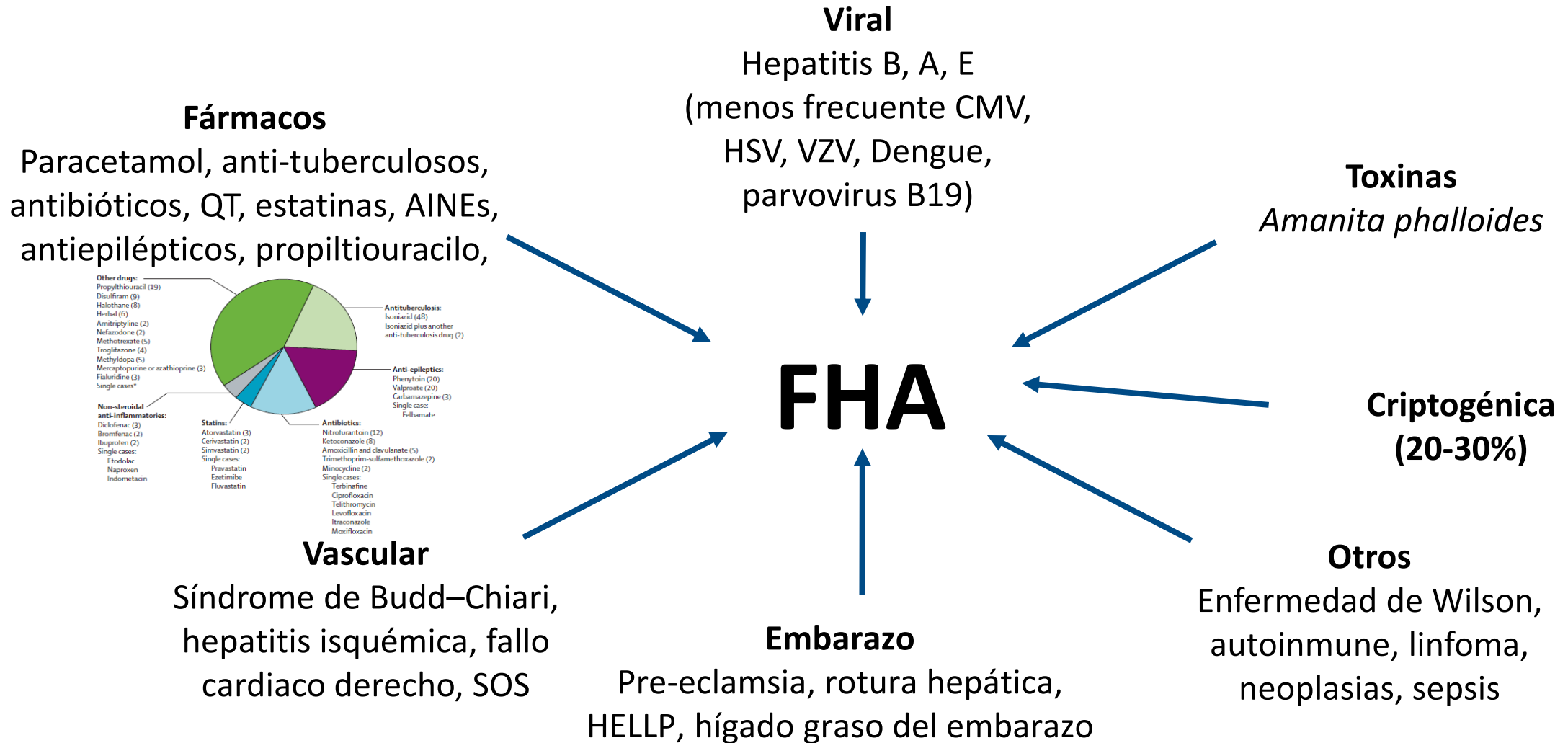


- Etiología
- Potenciales complicaciones
- Pronóstico con tratamiento de soporte

Fallo hepático agudo. Epidemiología

- **Incidencia** 5-6 casos-millón habitantes-año en países desarrollados pero 60-80 casos-millón habitantes-año en países en vías de desarrollo.
- España: Incidencia aproximada 1.4 casos-millón habitantes-año (registro español de 2007).
- Más frecuente en adultos sanos (3ª década vida).
- Elevada mortalidad espontánea (40-60%).
- Potencialmente reversible.

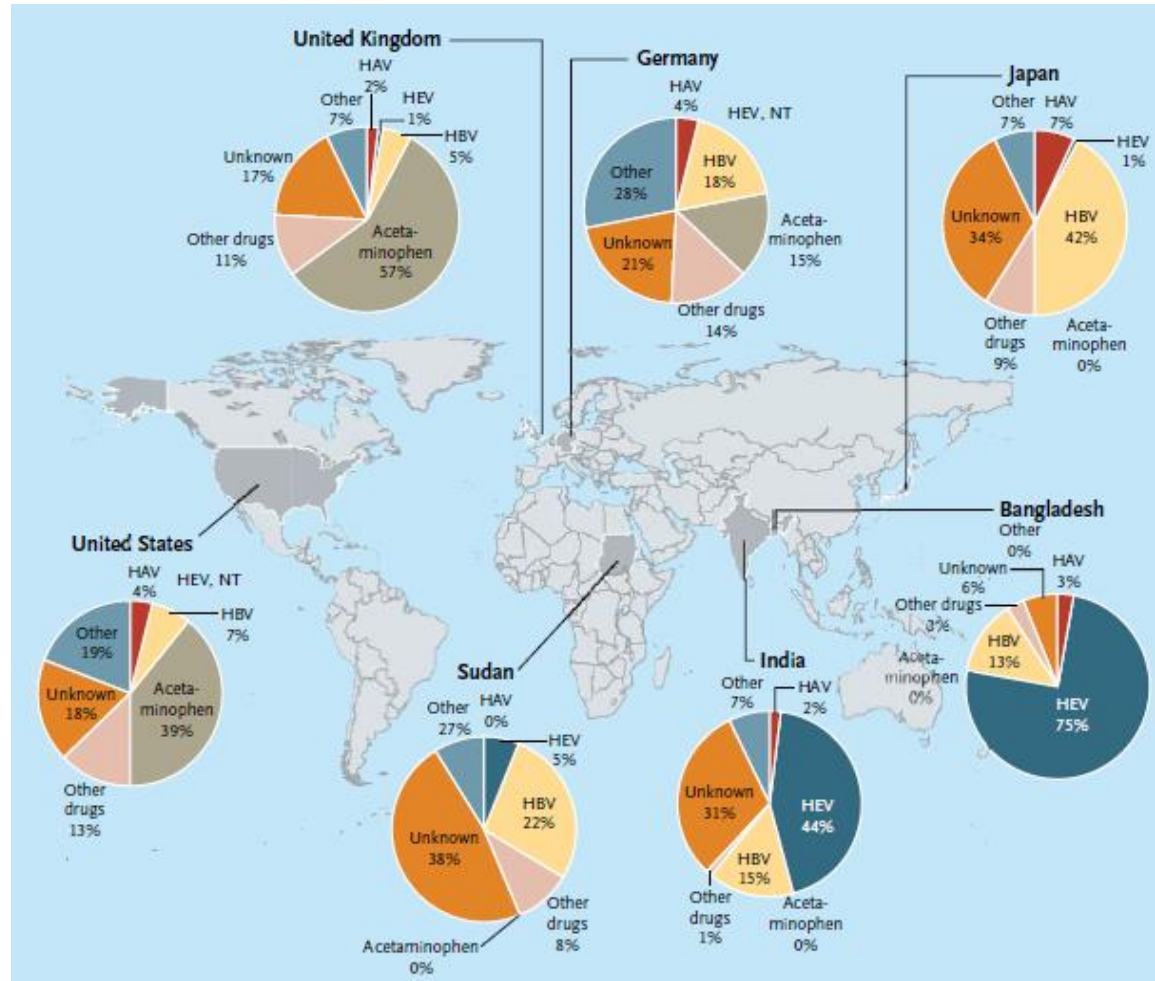
Fallo hepático agudo. Etiología



Investigar drogas ilícitas (éxtasis), productos de herbolario y suplementos nutricionales

Fallo hepático agudo. Etiología

Cambios etiológicos en los últimos años: tóxicos



Fallo hepático agudo. Etiología



Tabla 1 Prevalencia (%) de las distintas etiologías de insuficiencia hepática aguda grave en nuestro medio

Etiología	1992-2000 ²	2001-2010 ⁴²
<i>Hepatitis vírica</i>	37	29
Virus hepatitis A	88	84
Virus hepatitis B (± virus D)	5	12
Otras etiologías víricas	7	4
<i>Hepatitis tóxica</i>	19	31
Paracetamol	12	30
Otros (<i>Amanita phalloides</i> , AINE, difenilhidantoína, anestésicos halogenados, antidepresivos, anfetaminas, cocaína, éxtasis, etc.)	88	70
<i>Miscelánea</i>	12	24
Esteatosis aguda del embarazo		
Síndrome de Budd-Chiari		
Infiltración hepática		
Hepatitis isquémica		
Golpe de calor		
Hepatitis autoinmune		
Enfermedad de Wilson		
Síndrome de Reye del adulto		
<i>Criptogénica</i>	32	16

- La causa más frecuente de FHA en nuestro medio es **vírica y tóxico-medicamentosa**.
- En los últimos años parece ir en aumento la incidencia de FHA por sobredosis de paracetamol.

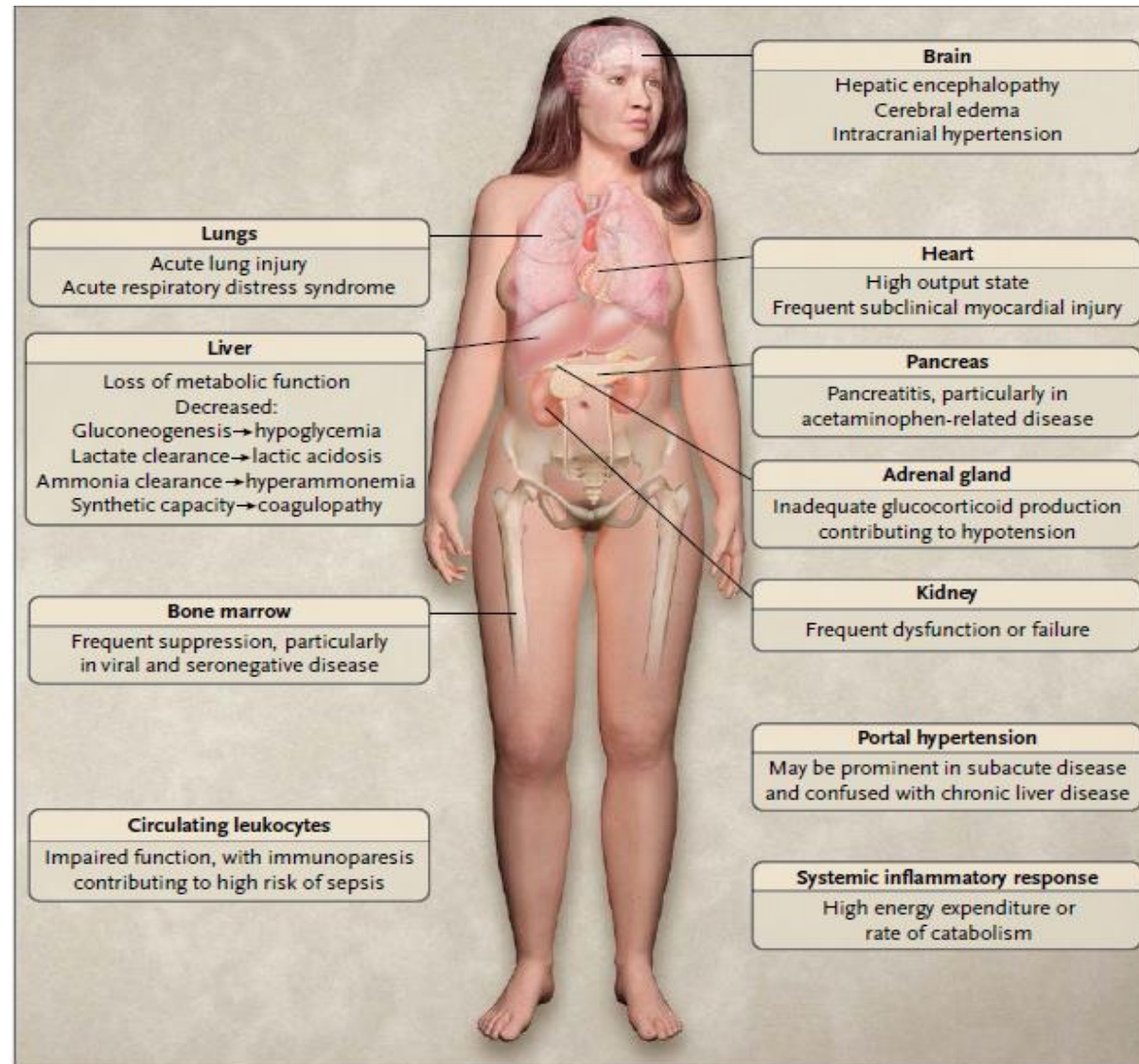
Fallo hepático agudo. Etiología

Importancia tanto por el pronóstico como por los posibles tratamientos específicos

Table 5. Primary or secondary causes of ALF and need for transplantation.

Disease group	Hepatic/primary ALF (Emergency transplantation may be a treatment option)	Extrahepatic/secondary liver failure and AoCLF (Emergency transplantation is <u>not</u> a treatment option)
Acute liver failure	Drug related Acute viral hepatitis Toxin-induced ALF Budd-Chiari syndrome Autoimmune Pregnancy related	Ischaemic hepatitis (HH) Systemic diseases: <ul style="list-style-type: none"> ● Haemophagocytic syndromes ● Metabolic disease ● Infiltrative disease ● Lymphoma ● Infections (e.g., malaria)
Chronic liver disease presenting with a phenotype of ALF	Fulminant presentation of Wilson disease Autoimmune liver disease Budd-Chiari HBV reactivation	Liver resection for either secondary deposits or primary liver cancer Alcoholic hepatitis

Fallo hepático agudo. Manifestaciones clínicas



Fallo hepático agudo. Diagnóstico

- Historia clínica y exploración física:
 - Valorar potenciales contraindicaciones a THO
 - Consumo de alcohol y drogas
- Microbiológico:
 - Virus hepatotropos (**A, B, C, E**), **VIH**, CMV, VEB, VHS, VZV, parvovirus, *QF, Mantoux*
- Autoinmune: ANA, ANOEs, proteinograma, Ig y complemento
- Enf. Depósito: Co p, Co u, ceruloplasmina; Fe, ferritina, IST.
- Enf. Metabólicas: Copro y uroporfirinas
- Tóxicos: Niveles de paracetamol, amanitina
- Tumoral: Biomarcadores
- Hematología: **grupo sanguíneo, Coombs**, hemograma y coagulación
- Evaluación cardiorrespiratoria: **ecocardiograma**
- Pruebas de imagen: **rx tórax, ecografía abdominal-doppler, TC civ**
- **Biopsia hepática transyugular**: mayor utilidad si criptogénica, sospecha de infiltración neoplásica, cirrosis hepática o hepatitis alcohólica. **NO PROPORCIONA CLARA INFORMACIÓN PRONÓSTICA** (necrosis-tamaño de la muestra)
 - Necrosis multilobular y BMI <28 factores de mal pronóstico en indeterminadas (Lin S, Clin Gastroentero Hepatol 2022)
 - Necrosis >70%

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO
INDICACIÓN DE TTO ESPECÍFICO

VALORACIÓN DE TRASPLANTE
HEPÁTICO URGENTE (urgencia 0)

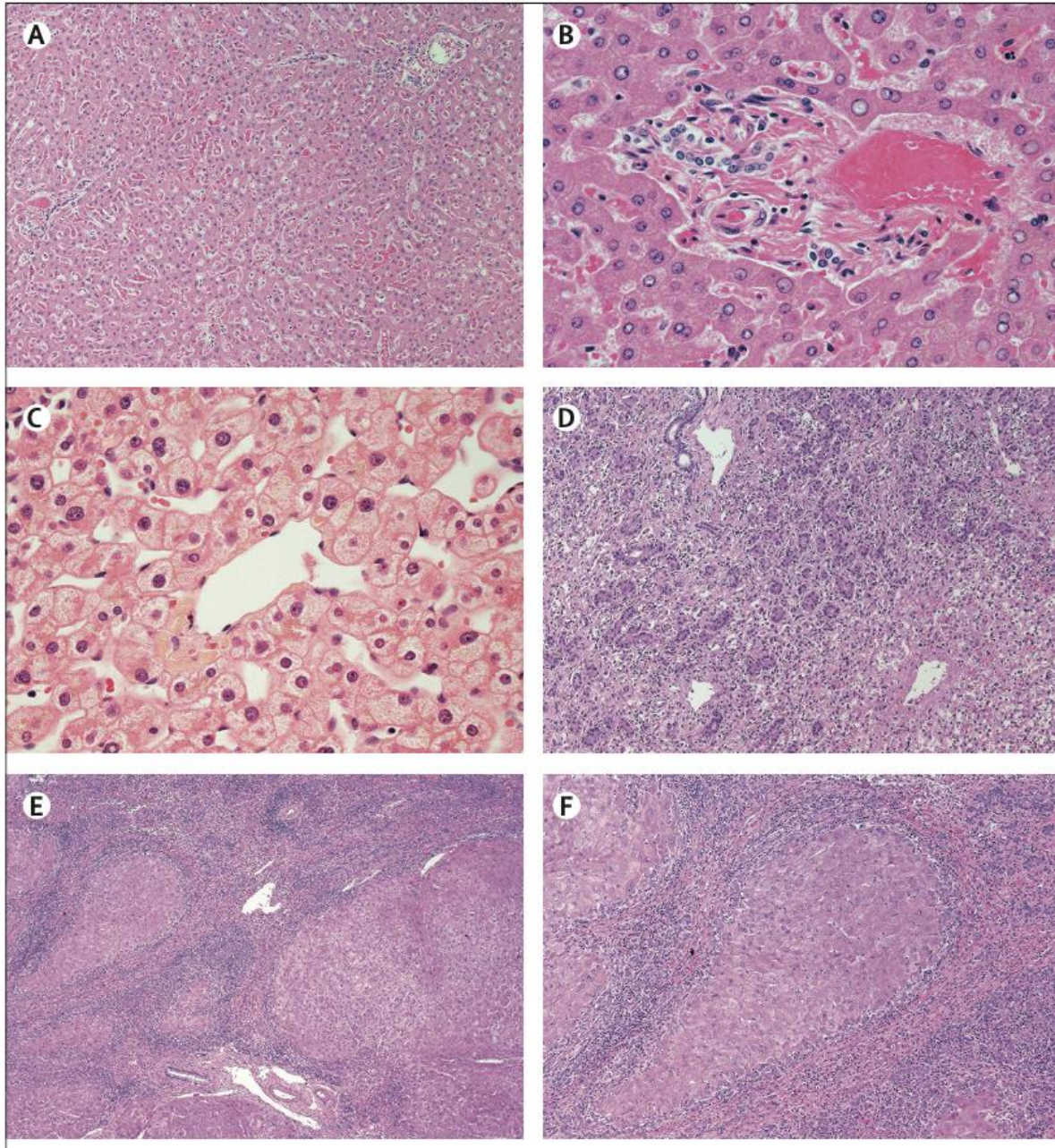


Figure 2: Examples of histopathology of acute liver failure

(A) Normal liver at low power (100×). (B) Higher power (400×) view of a normal hepatic lobule showing a portal tract. (C) Higher power (400×) view of a normal hepatic lobule showing central hepatic vein. (D) Isoniazid toxicity with complete parenchymal loss, no hepatocytes remain and the normal parenchyma has been replaced by ductular reaction (400×). (E) Heterogeneous areas of necrosis and parenchymal regeneration observed with nitrofurantoin toxicity (40×). (F) Regenerative nodules are rimmed by chronic inflammation at higher power (100×) in the same case as in (E); the patient had taken nitrofurantoin intermittently for nearly 6 months before developing liver failure. Regenerative nodules are often seen in this setting and might be confused on imaging with cirrhosis. (G) Paracetamol toxicity with zone 3 (centrilobular) necrosis. Many hepatocytes show steatosis and in the necrotic zone, lipid drops have coalesced (200×). (H) Acute liver failure related to hepatitis B, with prominent plasma-cell infiltrate within a portal tract, a unique but common finding in fulminant hepatitis B (600×).⁵⁰ Representative explants were drawn from the Acute Liver Failure Study Group pathology registry, courtesy of David E Kleiner, Laboratory of Pathology, National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA.

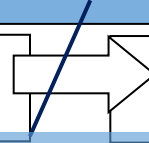
Fallo hepático agudo. Diagnóstico

- Ejemplos basados en datos clínico-analíticos:
 - Dolor abdominal, hepatomegalia, ascitis: **Síndrome de Budd-Chiari agudo**
 - Anemia hemolítica Coombs negativa, paciente joven (<40 años), FA <40 UI/l, ratio FA/Br <2, ALT poco elevadas: **enfermedad de Wilson**
 - Fiebre, ALT extraordinariamente elevada: **infección por VHS o VVZ**
 - Curso subfulminante, ingesta de fármacos nuevos en los 2-3 meses previos, fiebre, eosinofilia: **hipersensibilidad por fármacos**
 - Cuadro diarreico, fase de quiescencia, deterioro de función hepática y renal: **Amanita Phalloides**

Fallo hepático agudo. Diagnóstico

HEPATITIS AGUDA GRAVE

COAGULOPATÍA



ENCEFALOPATÍA

Benhamou: en el FHA el hígado falla antes de que aparezca la encefalopatía
Wendon: debe considerarse la encefalopatía como un síntoma tardío del FHA

Diagnóstico FHA

Estabilización clínica

Traslado a un centro con programa de TxH

URGENCIA 0
prioridad nacional



Edad
Comorbilidad
Historia actual

Criterios de traslado a unidades especializadas si hepatitis aguda grave

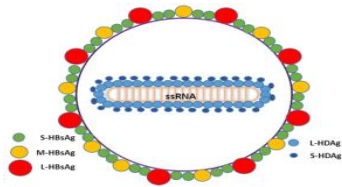


FALLO HIPERAGUDO/PARACETAMOL	NO HIPERAGUDO /NO PARACETAMOL
Arterial pH <7.30 o HCO_3^- <18	pH <7.30 o HCO_3^- <18
INR > 3 en 2º día o > 4 posteriormente	INR > 1.8
Oliguria o aumento de Cr	Oliguria, fallo renal o Na <130 mmol/l
Alteración del nivel de consciencia	EH, hipoglucemia o acidosis metabólica
Hipoglucemias	Bilirrubina >17.6 mg/dl
Elevación de lactato Falta de respuesta a fluidoterapia	Reducción del tamaño del hígado

Fallo hepático agudo. Tratamiento

- Tratamientos específicos en función de la etiología
 - La mayoría de las veces NO van a modificar el curso clínico pues la lesión hepática ya está establecida en el momento del diagnóstico
- Medidas generales
- Tratamiento de las complicaciones extrahepáticas
- Trasplante hepático urgente
- Soporte hepático artificial

FHA. Tratamientos específicos en función de la etiología



Entecavir, tenofovir, ribavirina, aciclovir, ganciclovir

N-acetilcisteína:

- Oral (EH⁰I): carga: 140 mg/Kg, 70 mg/Kg cada 4 horas
- Intravenosa (Eh⁰ ≥II): 150 mg/Kg en 1 hora, 12.5 mg/Kg·h x 4 horas, 6.25 mg/Kg·h x 16 horas

Penicilina G, silibinina, NAC



Fin gestación

FHA. Tratamientos específicos en función de la etiología

- **Tóxica:** suspender cualquier fármaco
- **Hepatitis autoinmune:** prednisona 1mg/kg de peso día
 - 30% autoanticuerpos negativos (BH si sospecha)
 - Tiempo de respuesta (retirar a los 5-7 días si no hay respuesta)
 - Contraindicados en necrosis hepática masiva, EH^o ≥II
- **Enfermedad de Wilson:**
 - D-penicilamina no recomendado (solo si jóvenes, Hb>8 y sin EH → individualizar)
 - Diálisis de albúmina, HFVVC, plasmaféresis: puente al THO (IR, hemólisis)

Fallo hepático agudo. Medidas generales

- Ingreso en UCI (sobre todo EH ^oIII-IV→IOT)
- **Monitorización** según situación del paciente
 - Sat O₂, PA, FC, FR, diuresis horaria, valoración neurológica
- Profilaxis estándar de úlceras de estrés (IBP discutido, > riesgo infecciones)
- **Vigilar hipoglucemias** (SG 10-20% para glucemia 150-200 mg/dl)
- Evitar soluciones hipotónicas (pueden empeorar el edema cerebral)
 - **Na 145-155 mmol/l**
- Tratamiento de la EH:
 - Disacáridos no adsorbibles: eficacia dudosa. Distensión abdominal puede dificultar cirugía.
 - Tampoco rifaximina claro papel
- Dieta: **estado hipercatabólico**
 - Dieta normoproteica oral si EH ^o0-1
 - Si mayor ^oEH: riesgo de broncoaspiración en paciente no intubado (no dieta oral). NE o NPT no ha demostrado que mejore el pronóstico

NAC iv en el tratamiento del FHA no debido a paracetamol

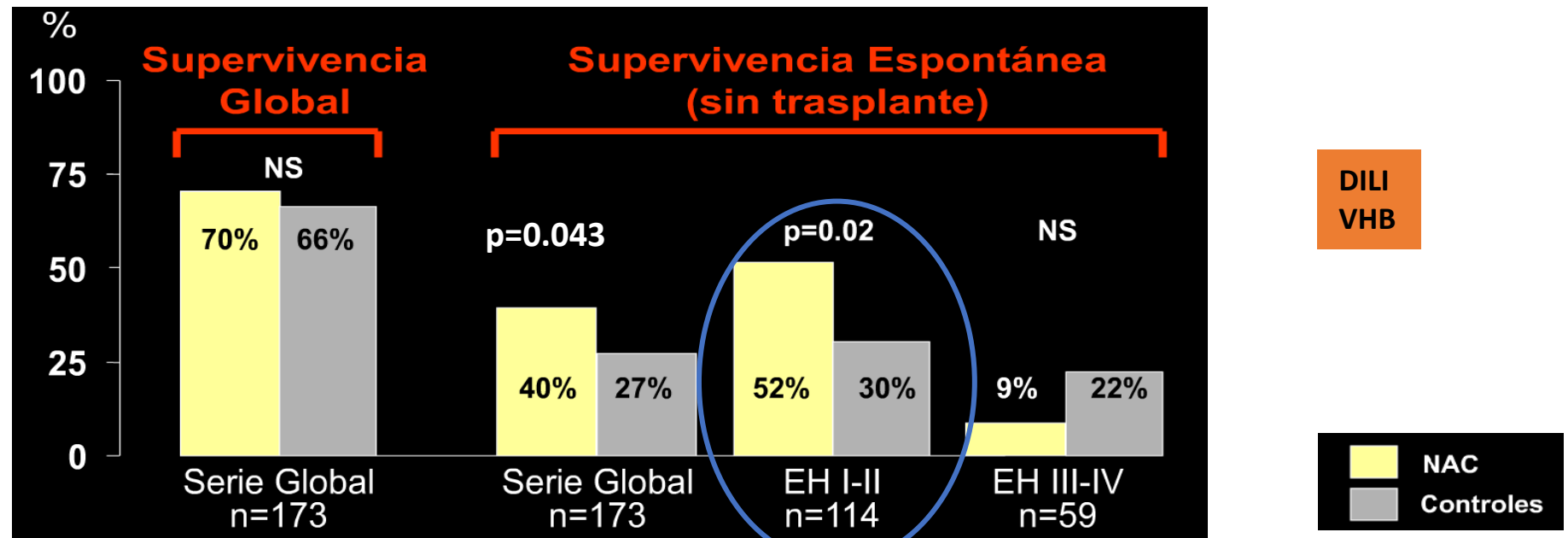
- Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble ciego: 173 pacientes
 - NAC iv (n=81). 150 mg/Kg/h (1 h), 12.5 mg/Kg/h (4 h), 6.25 mg/Kg/h (67 h)
 - Placebo (n=92)
- Etiología: 45 DILI, 26 autoinmunes, 37 VHB, indeterminadas 41

NAC iv en el tratamiento del FHA no debido a paracetamol

- Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble ciego: 173 pacientes
 - NAC iv (n=81). 150 mg/Kg/h (1 h), 12.5 mg/Kg/h (4 h), 6.25 mg/Kg/h (67 h)
 - Placebo (n=92)

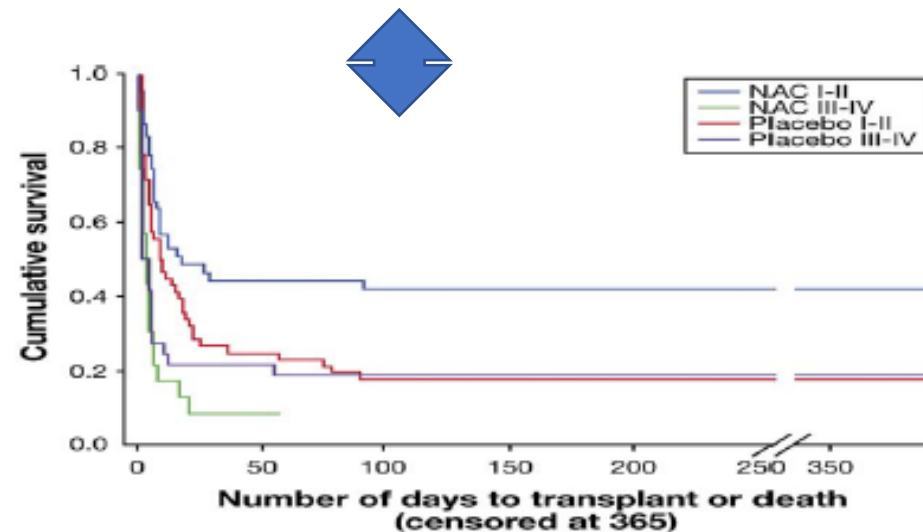
Objetivo primario:
supervivencia global a 3 semanas

Objetivo secundario: supervivencia libre de THO



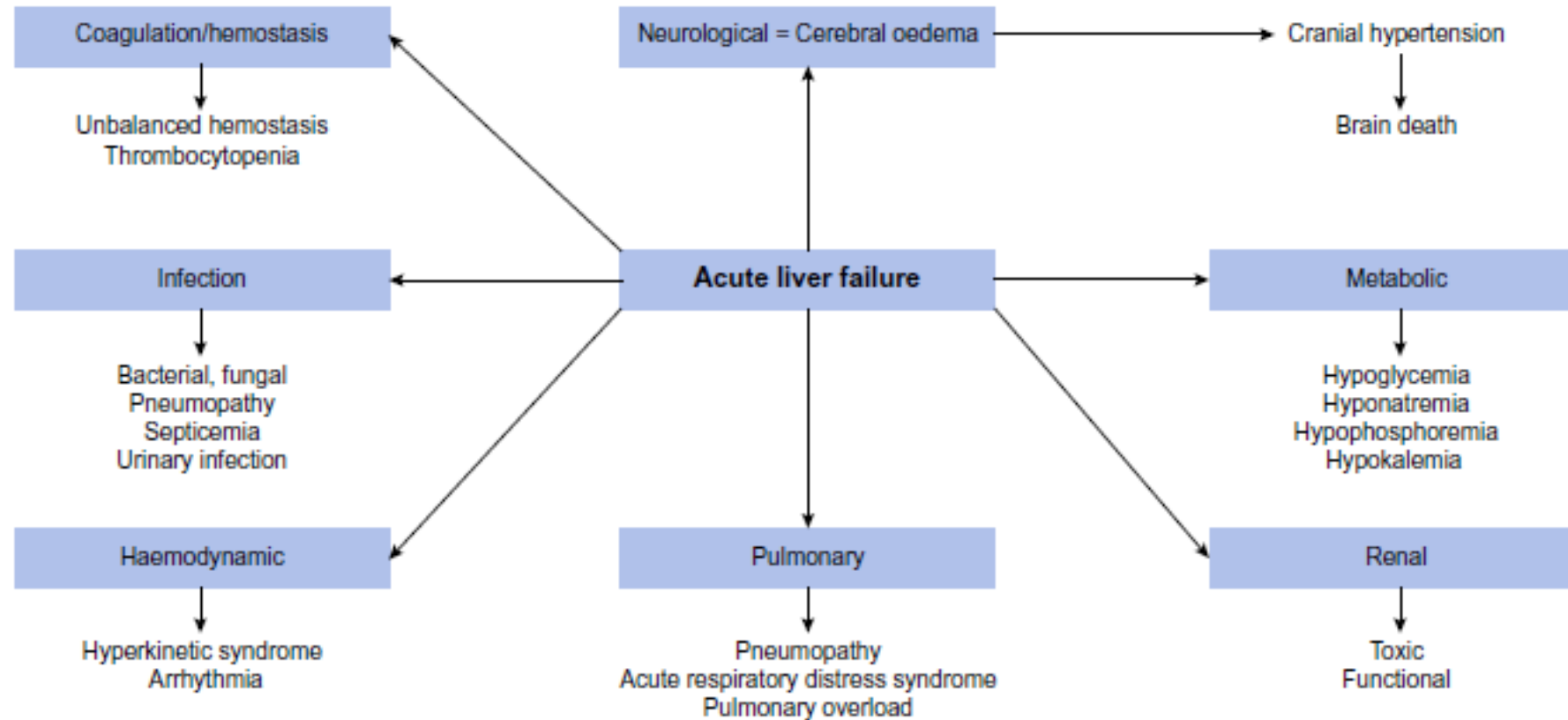
NAC iv en el tratamiento del FHA no debido a paracetamol: pros y cons

- No beneficio en población pediátrica-FHA trastorno metabólico (Squires Hepatology 2013)
- No claro beneficio en 5 revisiones sistemáticas recientes 2020-21
 - heterogeneidad y baja calidad de los estudios
- Su uso prolongado (>5 días) puede limitar la regeneración hepática
- AGA guidelines recomendación 11: NAC solo en ensayos clínicos, pero sí en las de **causa indeterminada** (Flamm S, Gastroenterology 2017)



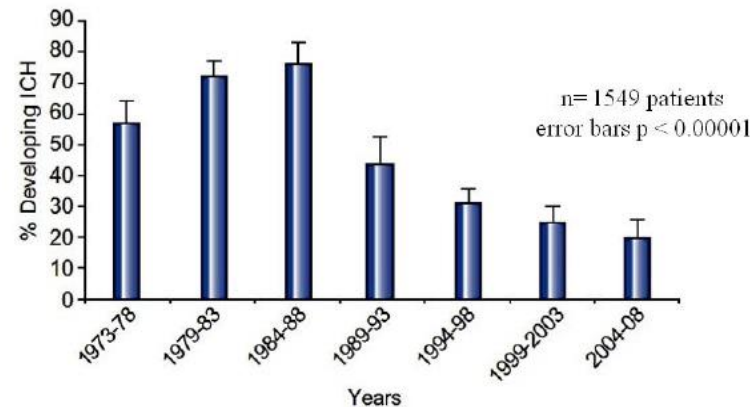
Tratamiento de complicaciones extrahepáticas

- ✓ La causa más frecuente de muerte en pacientes con FHA es el **FMO** y la **sepsis**
- ✓ Monitorización estrecha y tratamiento adecuado de la disfunción orgánica lo antes posible



Edema cerebral/hipertensión intracraneal

- Detección precoz, mejor manejo en UCI y THO urgente: menor desarrollo de HTIC en los últimos años. **20% pacientes con EH°III-IV.**
- Factores de riesgo: hiperamonemia, hiponatremia, hipo/hiperglucemia.

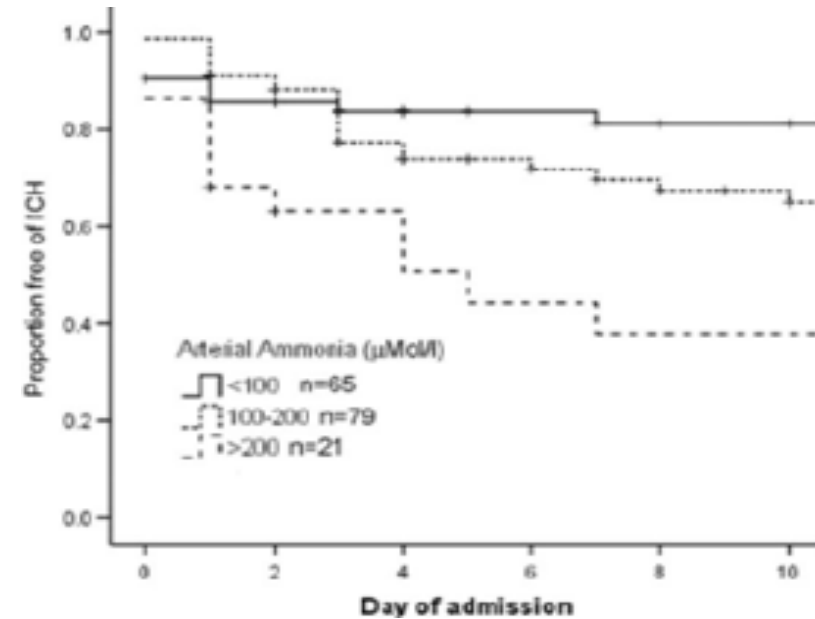
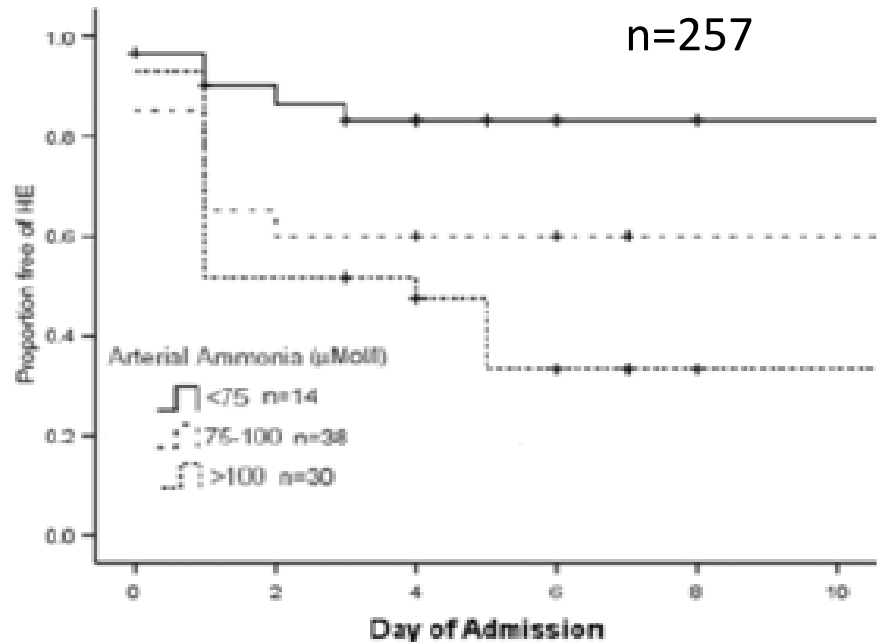


La presencia de HTIC al ingreso empeora la supervivencia
Sin HTIC 52.5%, con HTIC 26.4%

Representa la causa de muerte en un 20-25% de los pacientes (hiperagudo)

Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure

Estrecha correlación entre niveles de amonio arterial elevados y el desarrollo de EH y el riesgo de HTIC

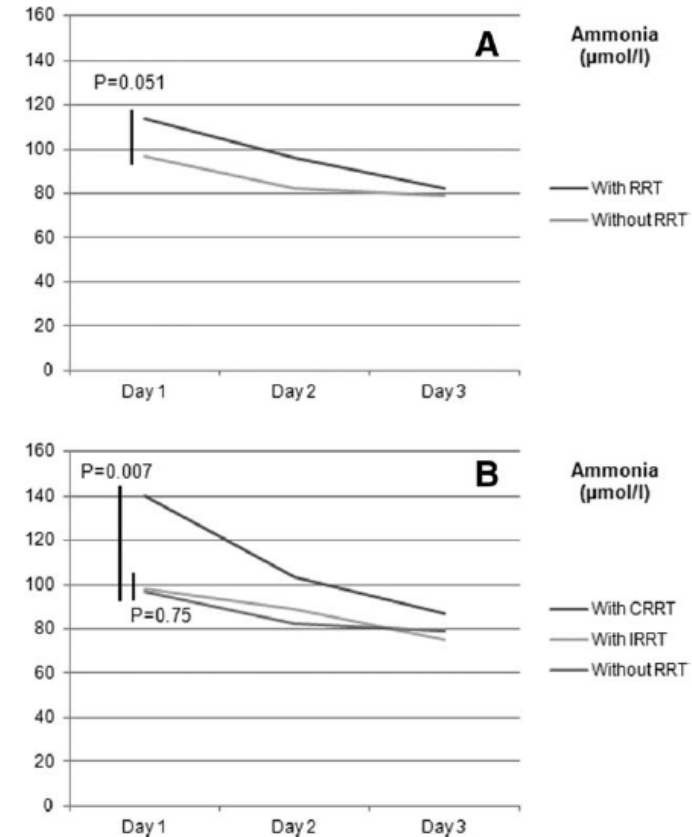


Amonio arterial
< 75 $\mu\text{M}/\text{l}$ poco probable EH
> 150-200 $\mu\text{M}/\text{l}$ incrementa el riesgo de edema cerebral

Continuous Renal Replacement Therapy Is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure

- Cohorte retrospectiva. 1998-2016. 1186 pacientes.
- 340 pacientes con determinaciones seriadas de amonio:
 - 18% **HFVVC**, 17% HD intermitente, 65% sin diálisis las primeras 48 horas
 - **Descenso de amonio 38%**, 23% y 19% al tercer día respectivamente
- **HFVVC se asoció con mejoría de la supervivencia libre de trasplante** (mientras que las técnicas intermitentes con aumento de la mortalidad)

GUIAS ACTUALES: se recomienda iniciar HFVVC (60-90 ml/Kg/h) si niveles de amonio > 150 μ M/l para mantenerlo por debajo de 100 μ M/l ---- NEUROPROTECCIÓN



Edema cerebral/hipertensión intracraneal



PRESIÓN PERFUSIÓN CEREBRAL = PAM – PIC
>50-60 mmHg

PAS >90 mmHg y PAM>65 mmHg

- NA mejor que Vasopresina o análogos
- Terlipresina segura

PIC < 20-25 mmHg

PIC >40 mmHg o

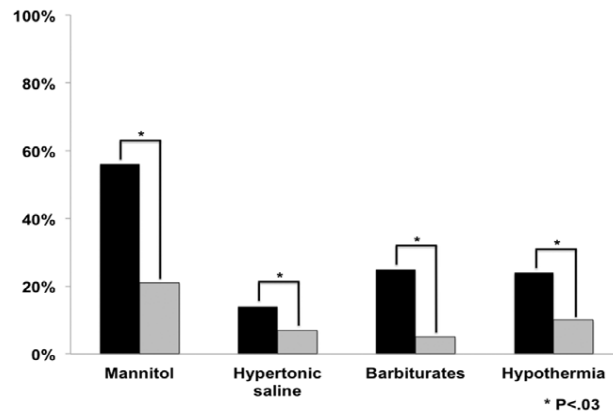
PPC <40 mmHg durante más de 2 horas

Riesgo de herniación y
de deterioro neurológico
irreversible

Monitorización de la PIC en el FHF: ¿es frecuente su utilización?

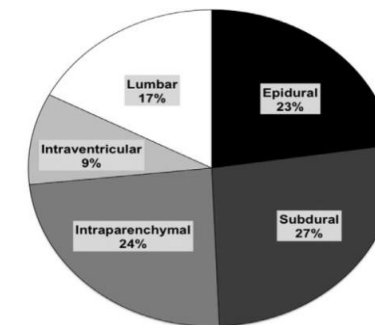
Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study (US Acute Liver Failure Group)

- FHA con EH ^oIII-IV (n=629) Marzo 2004-Agosto 2011
- Monitorización PIC (n=140) Vs controles (n=489): **22%**
- PICm: más jóvenes, HFVVC. **51% HTIC** (PIC >25mmHg) con mayor mortalidad (43 Vs 23%) a 21 días
- PICm: más tratamientos para la HTIC (7 días)



- TxH en pacientes con PICm: 41 Vs 18% (P<0.001)
- **SIMILAR MORTALIDAD 21 DÍAS:** 33 Vs 38%

Complicaciones hemorrágicas 7%



Karvellas CJ, et al Crit Care Med 2014;42:1157-1167

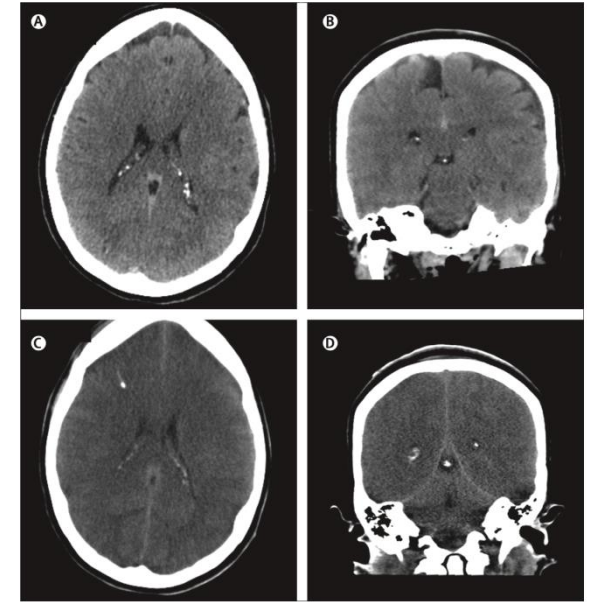
No claro beneficio sobre supervivencia

No consenso sobre su ubicación (intraparenquimatosa, epidural, subdural)

Monitorización de la PIC en el FHF: ¿es frecuente su utilización?

EH \geq III-IV si más de una de las siguientes variables:

- Pacientes jóvenes con presentación hiperaguda o aguda
- Amonio arterial $> 150-200 \mu\text{mol/L}$ (a pesar de TRE y fluidos)
- Deterioro de la función renal
- DVA ($>0.1 \mu\text{g/Kg/min}$)



EASL Guidelines J Hepatol 2017; 66:1047-1081

No claro beneficio sobre supervivencia

No consenso sobre su ubicación (intraparenquimatosa, epidural, subdural)

Alternativas NO INVASIVAS: doppler transcraneal, medición ecográfica de la vaina del nervio óptico

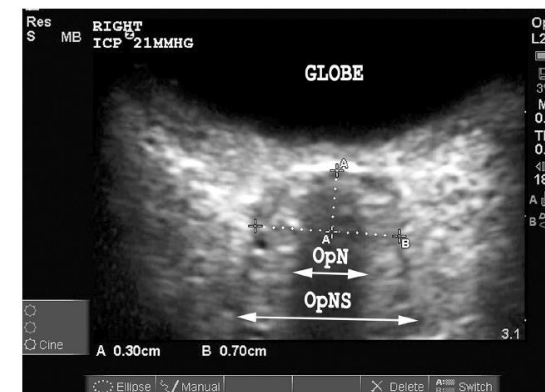
Métodos no invasivos valoración PIC

Doppler transcraneal

- Arteria cerebral media.
- Estimación de la presión de perfusión cerebral midiendo la velocidad de flujo cerebral
 -
- Índice de pulsatilidad (Vpico sistólica-Vfin diástole/Vm)
 - IP >2.23 ---PIC >22 mmHg
 - IP <1.2 --- PIC <12 mmHg
- Fácil de realizar, a pie de cama.
- Puntos de corte poco validados en FHA

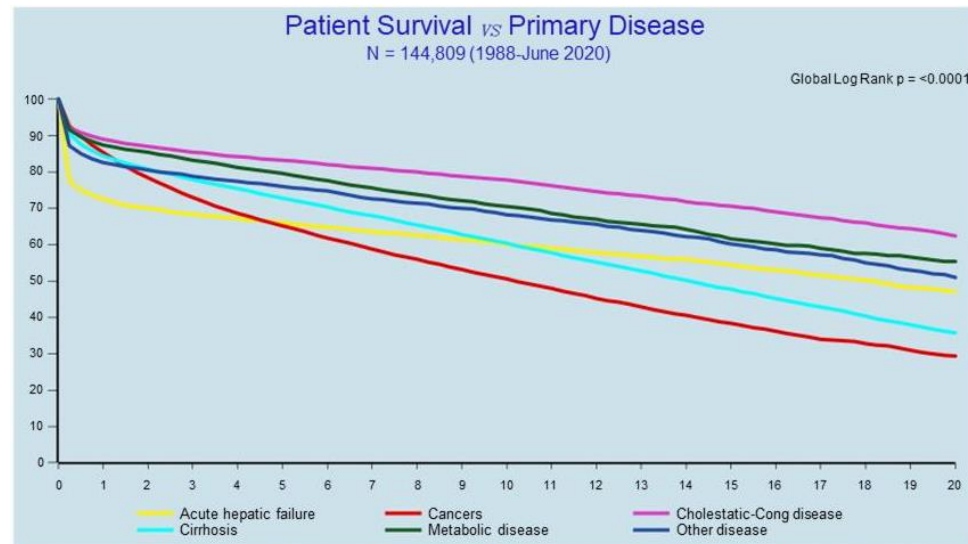
Medida ecográfica de la vaina del nervio óptico

- Sonda lineal ≥ 7.5 MHz
- Se mide a 3 mm de la salida el nervio óptico
- Fácil de realizar, a pie de cama.
- Punto de corte varía en los distintos estudios (4.8 mm para PIC >20 mmHg) y según causa
- Útil monitorización del tto de HTIC



¿Cuándo está indicado el TxH urgente?

- El TxH es la única opción curativa en la mayoría de pacientes con FHA.
- La supervivencia al año del TxH por FHA es menor que la del TxH electivo por enfermedad hepática crónica.



- No hay un score pronóstico único que nos dé la certeza de que el TxH está indicado o no.
- La clínica del paciente es lo que debe primar a la hora de incluir en lista a un paciente: ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

El dilema del TxH urgente en el FHA



To Be or not to Be:

That is the question!

DEMASIADO PRONTO

- ✓ Situación reversible
- ✓ Gasto innecesario de un órgano útil para otros pacientes
- ✓ “Nueva enfermedad”: inmunosupresión de por vida

DEMASIADO TARDE

- ✓ Paciente con sepsis incontrolable, shock, lesiones cerebrales irreversibles...
- ✓ Gasto innecesario de un órgano útil para otros pacientes

Indicación/contraindicación debe evaluarse con frecuencia

SCORES PRONÓSTICOS

Ideal: identificar tan pronto como sea posible aquellos pacientes que se podrían recuperar y aquellos que precisarían un TxH antes de complicaciones irreversibles

Criterios del King's College para TxH

PARACETAMOL

- pH < 7.3
 - después de una correcta resucitación (>24 h tras ingesta)
- Los tres siguientes:
 - TP > 100s (INR > 6.5)
 - Creatinina > 3.4 mg/dl
 - EH \geq III/IV

VPP 80%
VPN 70-90 %

NO PARACETAMOL

- Cualquier grado de EH más:
 - TP > 100 s (INR > 6.5) ó
 - Al menos 3 de los siguientes:
 - Etiología desfavorable: fármacos, Wilson o causa indeterminada
 - *Edad < 10 o > 40 años**
 - Ictericia-EH > 7 días
 - TP > 50 s (INR > 3.5)
 - Bilirrubina > 17.5 mg/dl

VPP 70-90%
VPN 25-50%

MUY ESPECÍFICOS PERO POCO SENSIBLES (no paracetamol)

Aproximadamente un 20% de los pacientes seleccionados para TxH podrían haber sobrevivido sin éste

Criterios de Clichy-Villejuif para TxH

- Encefalopatía hepática \geq III-IV
- y
- Factor V < 20% en pacientes menores de 30 años
- o
- Factor V < 30% en pacientes mayores de 30 años

Cohorte retrospectiva de 115 pacientes con FHA por VHB
Menor especificidad que los criterios de KCC

UK revised criteria (UKRC)

Current ALF indications for superurgent registration: paracetamol	Current ALF indications for superurgent registration: nonparacetamol
<p>1. pH < 7.25 more than 24 h after overdose and after fluid resuscitation</p>	<p>Favourable causes (ecstasy/viral) with hepatic encephalopathy (any grade)</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR > 6.5 (PT > 100 s) • 3 of: INR > 3.5 (PT > 50 s), age < 10 or > 40, bilirubin > 300 μmol/l, J-E > 7 days
<p>2. Coexisting INR > 6.5 (PT > 100 s), creatinine > 300 μmol/l, hepatic encephalopathy grade ≥ 3</p>	<p>Unfavourable causes (idiosyncratic DILI, indeterminate)</p> <ul style="list-style-type: none"> • INR > 6.5 (PT > 100 s) • <u>In absence of hepatic encephalopathy</u>: INR > 3.5 and age < 10 or > 40 • In presence of hepatic encephalopathy: J-E > 7 days and bilirubin > 300 μmol/l
<p>3. Liver injury, coagulopathy and hepatic encephalopathy with</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arterial lactate > 5 mmol/l on admission • Arterial lactate > 4 mmol/l > 24 h after admission • Exclusion of other causes of elevated lactate 	<p>Acute presentation of Wilson or Budd–Chiari syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination of coagulopathy and any grade of encephalopathy
<p>4. Two of three criteria from category 2 with other evidence of deterioration in organ failure in the absence of clinical sepsis</p>	

DILI, Drug-induced liver injury; INR, International normalized ratio; JE, jaundice to encephalopathy time.

Marcadores pronósticos

- PARACETAMOL

- Alfafetoproteína <3.9 µg/L 24 horas tras pico de ALT
- **Lactato arterial** al ingreso >3.5 o >3 mmol/L después de resucitación volumétrica (<4 horas y 12 horas respectivamente)
- **HIPERFOSFATEMIA: fosfato arterial** >1.2 mmol/L (**>3.75 mg/dl**) el día 2-4 tras ingesta
 - AUSENCIA DE REGENERACIÓN HEPÁTICA+/-IRA
- Ratio factor VIII/V >30
- Factor V <10%
- APACHE II >15
- **MELD >33** al inicio de la EH (mejoría del MELD-delta-MELD-a las 24 h del inicio de la EH alto valor predictivo de superv)
- Un MELD >18 a las 48-72h de la sobredosis tiene alto valor predictivo del desarrollo de FHA (Schmidt LE Hepatology2007)

- NO PARACETAMOL

- APACHE II > 19
- Gc globulinas < 100 mg/L
- ALFSG (AgM-30 citoqueratina-18, EH^oII-IV, Br, INR, fósforo)
- **MELD ≥ 32**
- Volumen hepático <1000 cm³

Marcadores pronósticos

VARIABLE PRONÓSTICA	ETIOLOGIA	PREDICTOR DE MAL PRONÓSTICO	Sensibilidad	Especificidad
KCC	Todas	Edad, EH, etiología, Bi, INR, pH	69	92
Clichy	Todas	EH + Factor V <20% (edad <30a) o <30% (edad>30a) Grado 3-4 EH + Factor V <20%	- 86	- 76
Factor V; Factor VIII/V ratio	Paracetamol	Factor VIII/V ratio >30 Factor V <10%	91 91	91 100
Fosfato	Paracetamol	Fosfato >1.2 mmol/L el día 2-3 tras ingesta	89	100
APACHE II	Todas	APACHE II >19	68	87
Gc-globulinas	Todas	Gc-globulina <100 mg/L Paracetamol	73 30	68 100
Lactato	Paracetamol	Lactato arterial a la llegada >3.5 mmol/L o >3.0 mmol/L tras resucitación hemodinámica	81	95
α-fetoproteína	Paracetamol	AFP <3.9 µg/L 24h tras pico de ALT	100	74
MELD	Paracetamol No-paracetamol	MELD >33 al inicio de EH MELD >32	60 76	69 67

MELD es similar a KCC

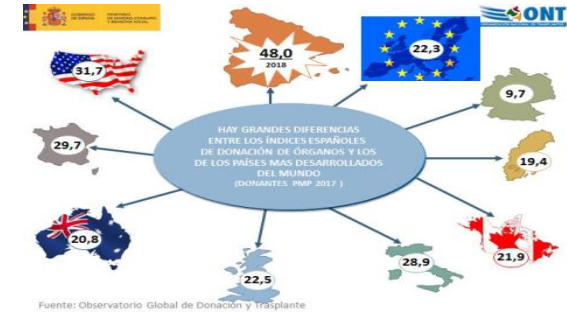
Meta-análisis 23 estudios-2153 pacientes-heterogeneidad (McPhail M, ClinGastroenterol Hepatol 2016)

Contraindicaciones al TxH urgente

- Daño cerebral irreversible: PPC < 40 mmHg o PIC > 40 mmHg más de 2 horas
- SDRA grave que impide la ventilación
- Shock séptico
- FMO
- Infecciones sistémicas incontrolables
- Alcoholismo o drogadicción activa
- Patología psiquiátrica grave
- Pancreatitis hemorrágica grave
- Las habituales del THO electivo

- Mejoría de la función hepática

¿Cuándo está indicado el TxH urgente?



En España el 75% de FHA se trasplantan en las primeras 48 horas

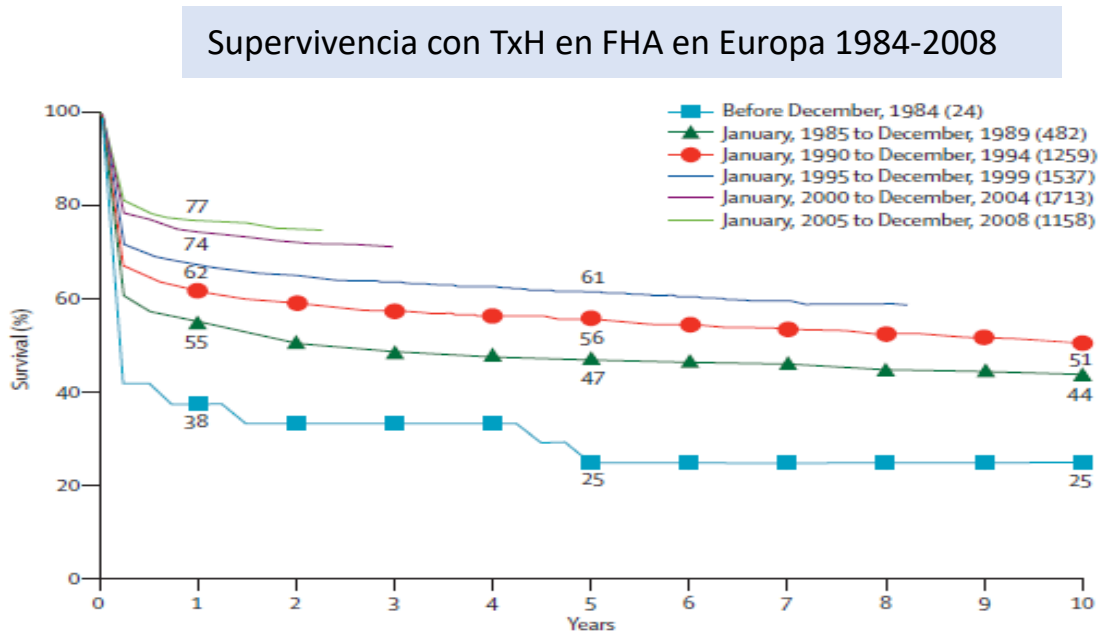


	Edimburgo 1992-2009	Birmingham 1992-2008	ALFSG 1998-2001
FHA (n)	515	1237	308
Lista THO	154 (30%)	327 (26%)	135 (44%)
THO	117 (76%) (23% de FHA)	263 (80%) (21% de FHA)	89 (66%) (29% de FHA)



Resultados del TxH en FHA

La supervivencia del FHA con TxH ha mejorado a lo largo del tiempo



En la actualidad aproximadamente
80% al año y 70% a 5 años

Las infecciones en los 3 primeros meses postTxH son la principal causa de mortalidad
Es más frecuente el retrasplante que en el TxH electivo

Factores de mala evolución tras TxH

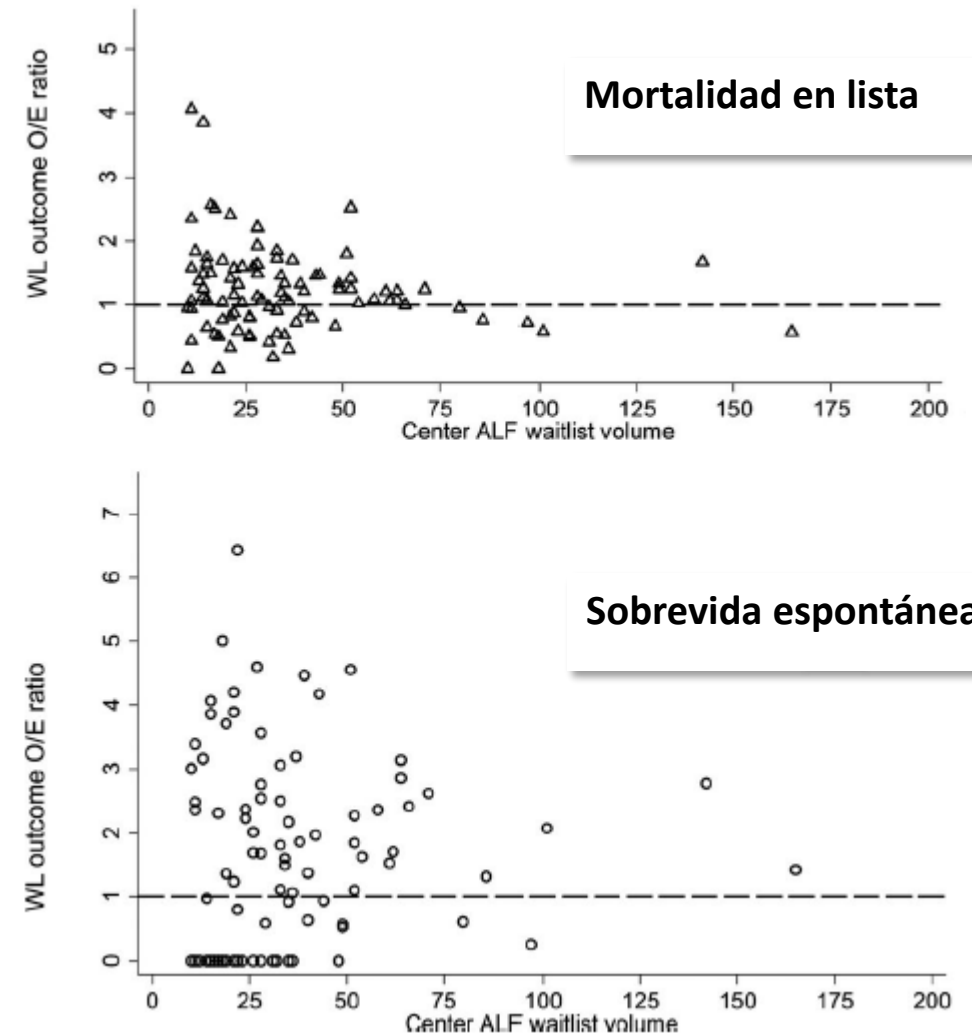
Table 3 Factors associated with poor outcomes of liver transplantation in acute liver failure patients

Ref.	Country	Patients	Determinant of poor outcomes
Barshes <i>et al</i> [67], 2006	United States	<i>n</i> = 1457	Body mass index > or = 30 kg/m ² . Serum creatinine > 2.0 mg/Dl. Recipient age > 50 years old. History of life support.
Bernal <i>et al</i> [56], 2009	United Kingdom	<i>n</i> = 310	Age > 45 years old. Vasopressor requirement. Transplantation before 2000. Use of high-risk grafts.
Park <i>et al</i> [88], 2010	South Korea	<i>n</i> = 44	Older age. Higher MELD.
Germani <i>et al</i> [6], 2012	Europe	<i>n</i> = 4903	Recipient > 50 yr. Incompatible ABO matching. Donors > 60 yr. Reduced size graft.
Yuan <i>et al</i> [58], 2012	China	<i>n</i> = 20	Pre-transplant waiting time > 5 d.
Yamashiki <i>et al</i> [77], 2012	Japan	<i>n</i> = 209	Older age of recipient and donor. Incompatible ABO.
Hoyer <i>et al</i> [89], 2014	Germany	<i>n</i> = 57	Lowest pH of the recipient before LT. PH ≤ 7.26 have the worst outcome.
Pamecha <i>et al</i> [90], 2019	India	<i>n</i> = 61	Postoperative worsening of cerebral edema. Systemic inflammatory response syndrome. Preoperative culture positivity. Longer duration of anhepatic phase.

La experiencia del centro de trasplante importa

Transplant center experience influences spontaneous survival and waitlist mortality in acute liver failure: An analysis of the UNOS database

- ✓ Evalúan la asociación entre mortalidad en lista en centros con experiencia en FHF (bajo <20, medio 20-39, alto +40) y volumen de TxH (<600, 600-1199, +1200). Retrospectivo.
- ✓ 3248 FHF y 92 centros (2002-2019)
- ✓ Mortalidad en lista mayor en centros de bajo volumen (mediana 21.4%; IQR 16.1%-26.7%; $p=0.042$)
- ✓ Sobrevida espontánea mayor en centros con alto volumen de FHF y TxH (0%, 5.9%, 8.6%; $p=0.039$)



Memoria actividad de donación y trasplante hepático en España. 2021

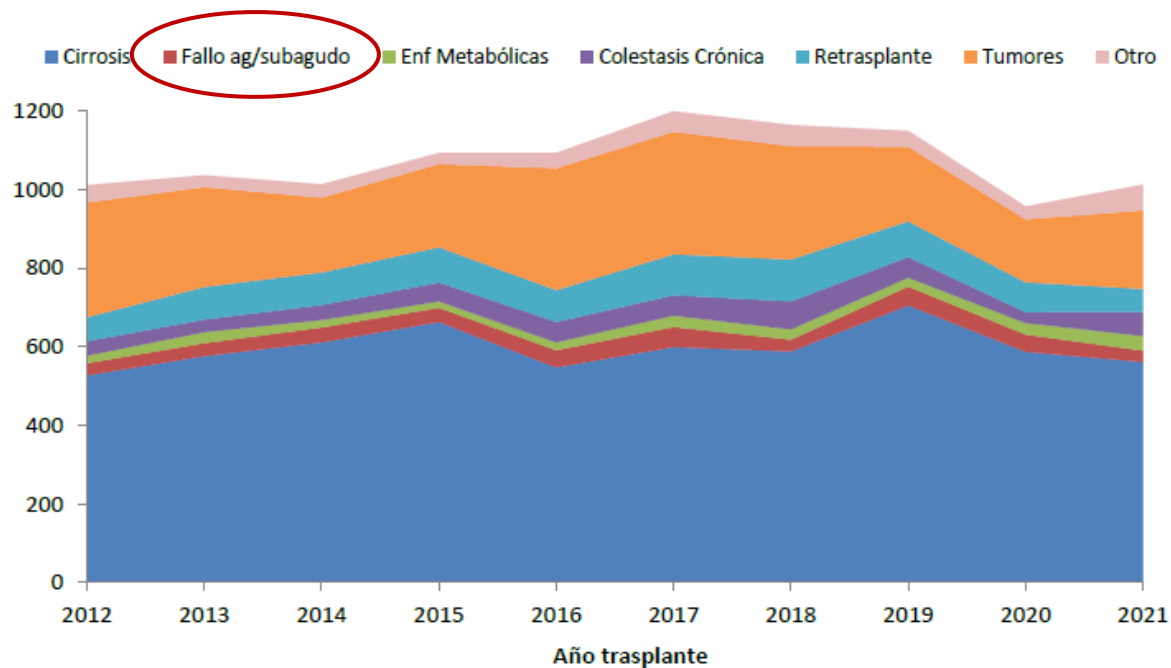


Figura 37. Evolución de las indicaciones de trasplante hepático de los pacientes adultos (≥ 18 años) trasplantados. España 2012-2021.

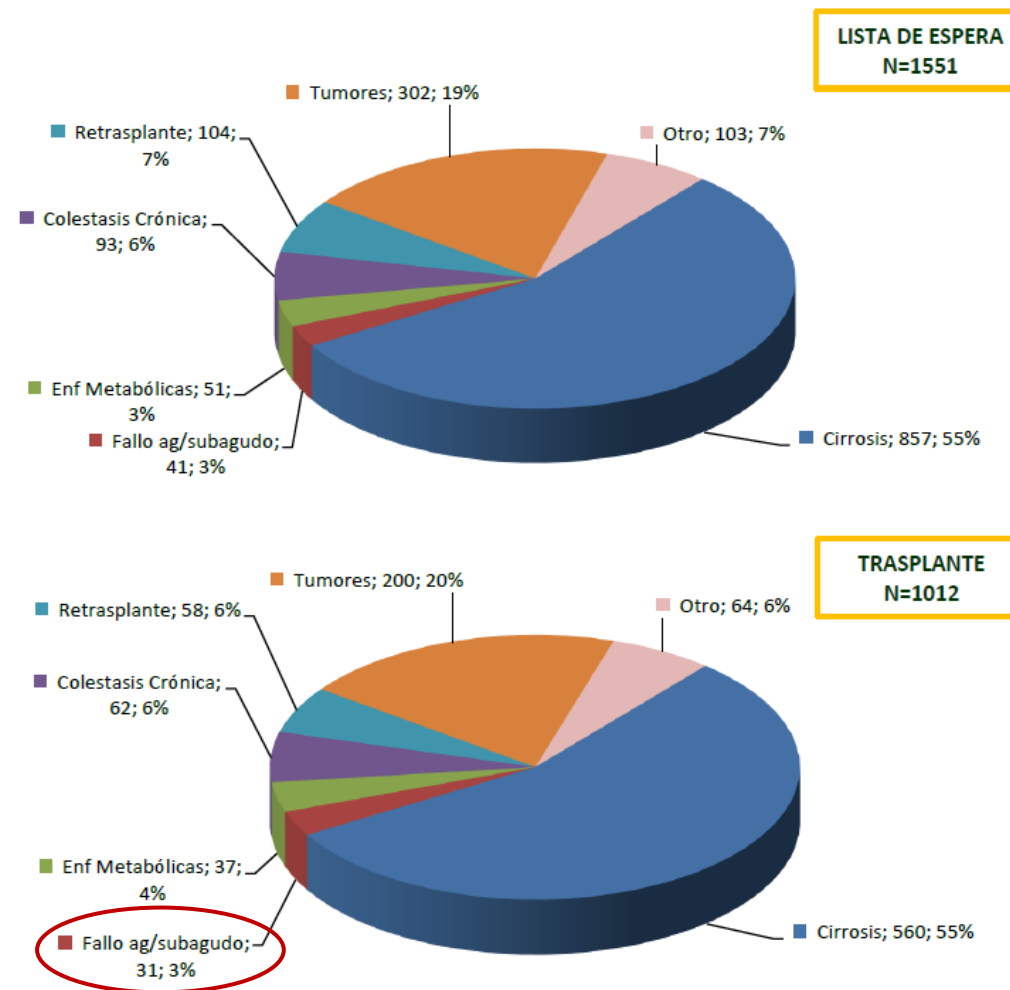


Figura 40. 14+Diagnósticos de los pacientes adultos (≥ 18 años) en lista de espera y trasplante hepático. España 2021.

Memoria actividad de donación y trasplante hepático en España. 2021

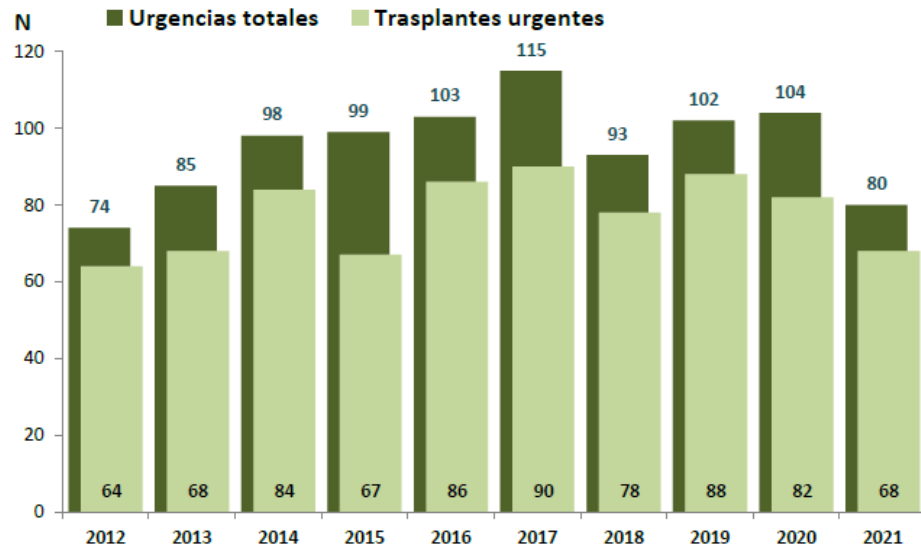


Figura 70. Evolución en el número urgencias y trasplantes hepáticos urgentes. España 2012-2021.

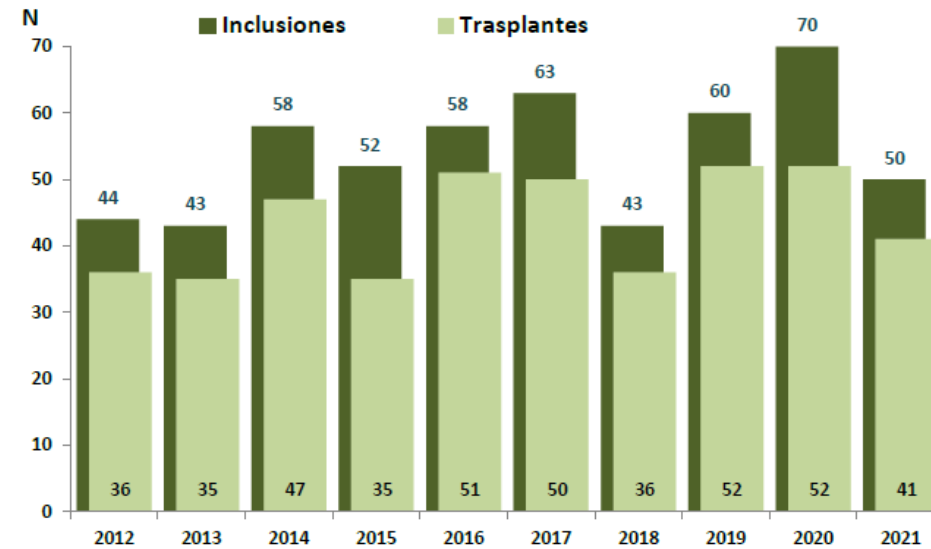
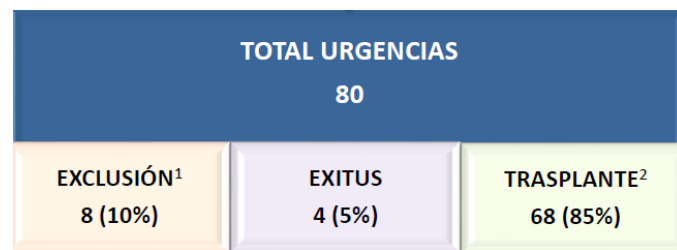
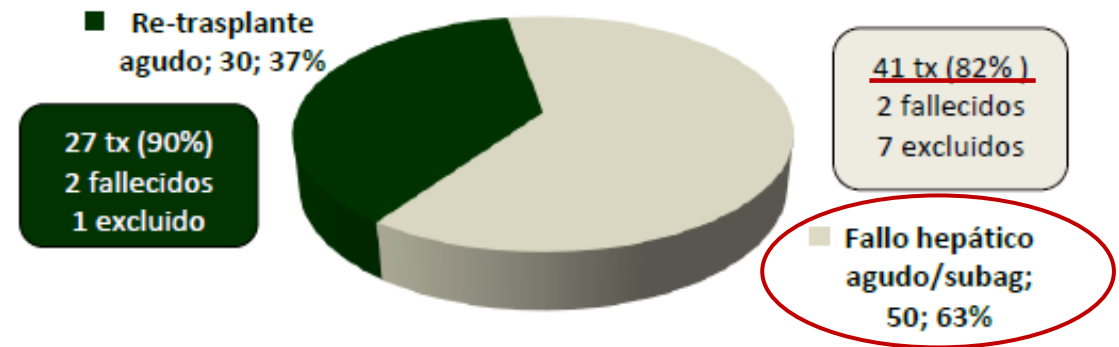


Figura 71. Evolución urgencias por insuficiencia hepática aguda y subaguda: inclusiones y trasplantes. España 2012-2021.



1. 5 mejoría, 3 empeoramiento
2. 12 (18%) donante en asistolia controlada



Memoria actividad de donación y trasplante hepático en España. 2021

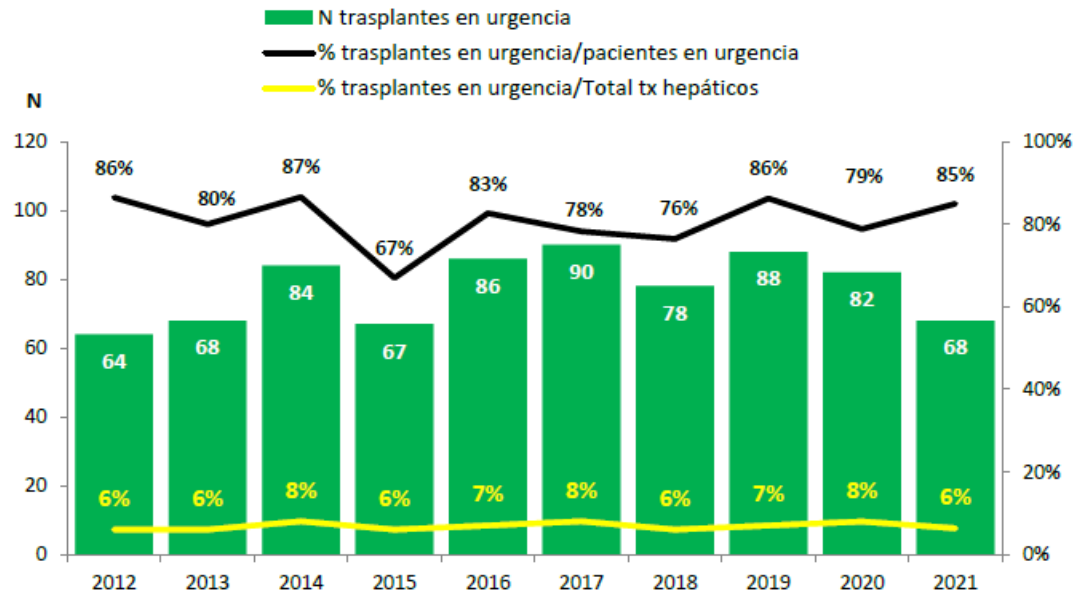


Figura 67. Evolución en el número de trasplantes hepáticos realizados en urgencia y porcentaje sobre el total de pacientes en urgencia y sobre el total de los trasplantes hepáticos. España 2012-2021.

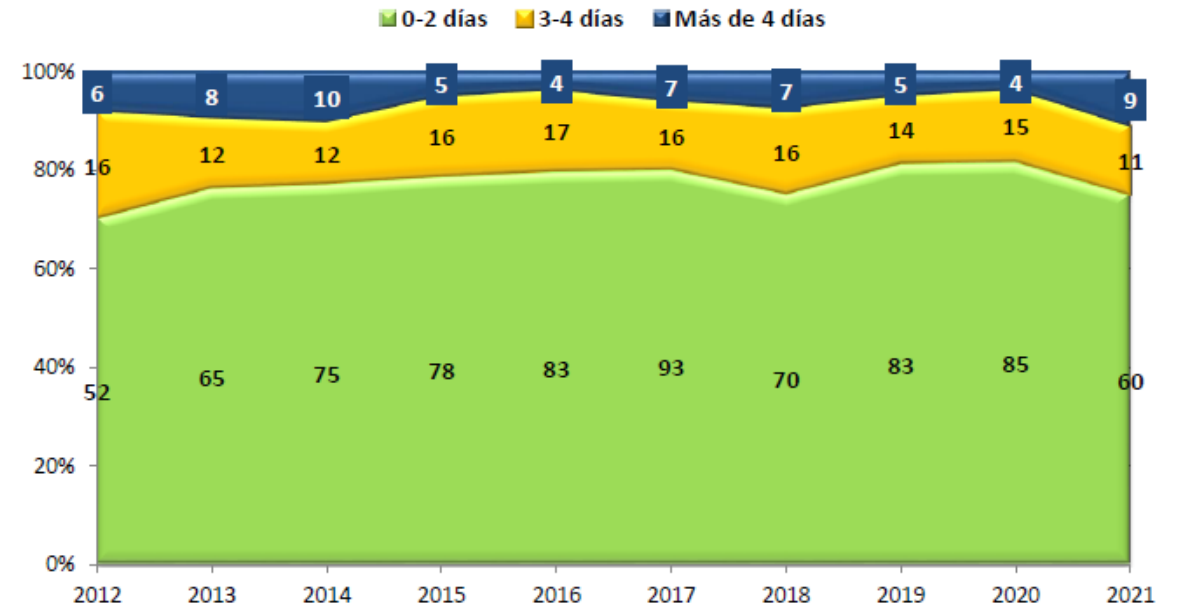
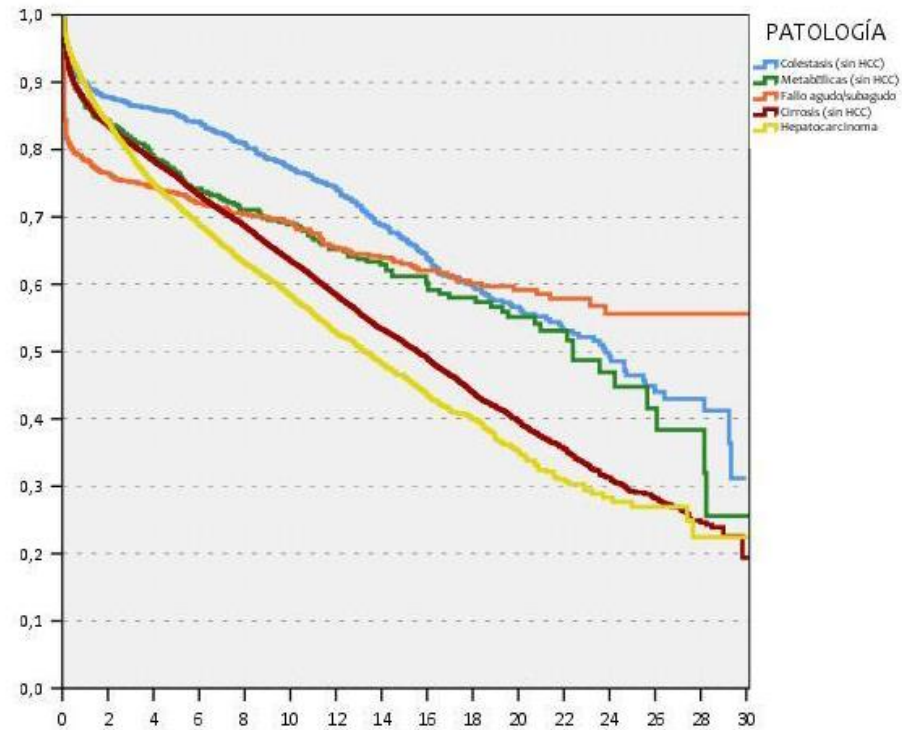


Figura 69. Nº absoluto y porcentaje de los pacientes en urgencia en función de los días que han permanecido en urgencias. España 2012-2021.



SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE SEGÚN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE RECEPTORES ADULTOS 1991-2020



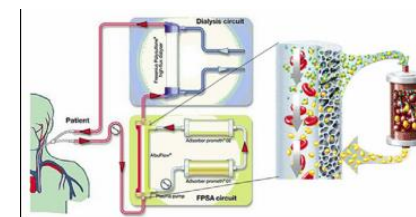
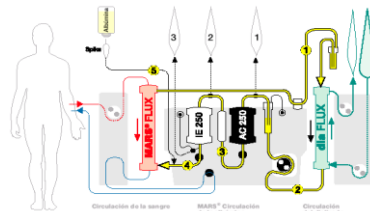
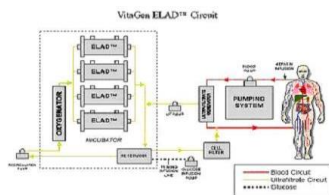
Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Colestasis sin carcinoma (1307)	94.5%	92.6%	86.6%	85.2%	85.2%	77.1%	66.7%	56.3%
Metabólicas sin carcinoma (533)	94.9%	92%	86.3%	81.5%	76.6%	68.9%	61.2%	55.1%
Fallo agudo/subagudo (1025)	84.4%	80.9%	78.4%	75.2%	73.5%	69.1%	63%	59.2%
Cirrosis sin carcinoma (12909)	95.6%	92.2%	87.1%	80.7%	75.9%	63.3%	51.1%	39.5%
Hepatocarcinoma (7216)	97.1%	95%	89.4%	79%	71.7%	58.3%	46.2%	34.7%

GLOBAL Wilcoxon Test $p < 0.01$

Todas comparaciones $p < 0.05$ excepto FALLO vs HEPATOCA y METABÓLICAS vs CIRROSIS

Alternativas al TxH convencional

- Trasplante auxiliar:
 - más complejo, problemas técnicos, menor supervivencia
 - Evita IS de por vida
 - ¿FHA viral y paracetamol?
- Trasplante de donante vivo
 - Pediátrico. Asia adultos
 - Útil en países con largo tiempo de espera en lista de TxH
 - Problemas éticos. Rapidez en la evaluación del donante
- Sistemas de soporte hepático artificial o bioartificial
 - Poca experiencia. ¿Pacientes con contraindicación al TxH?
 - Mejoran la EH y disminuyen la bilirrubina
 - ELAD/HepatAssist
 - MARS (estudio FULMAR: 3 o más sesiones MARS, paracetamol mejoría de la supervivencia libre de TxH)
- Recambio plasmático de gran volumen

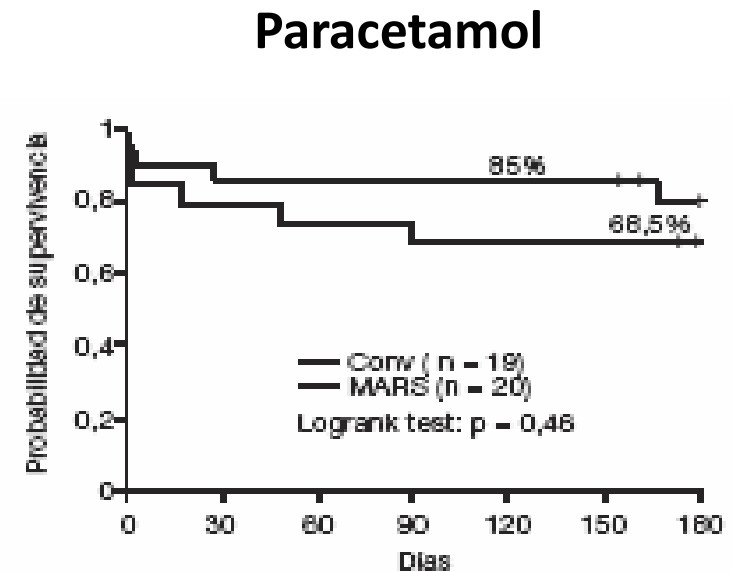
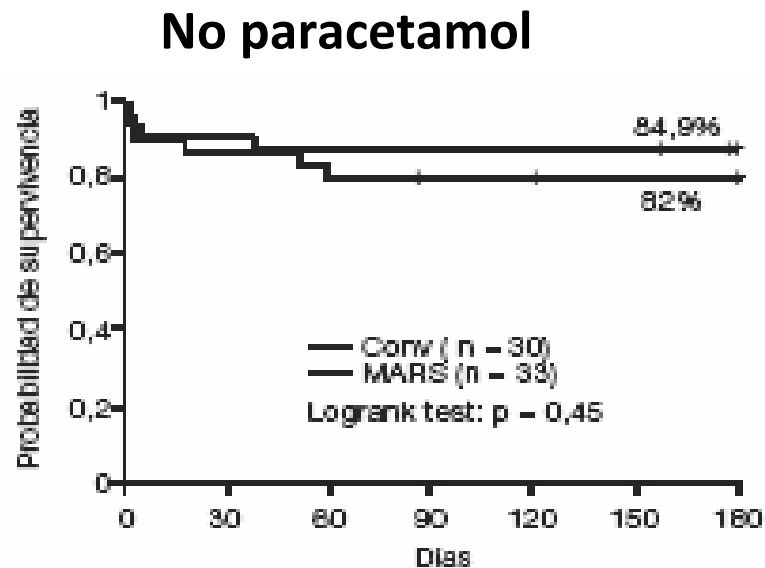


Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: a randomized, controlled trial (FULMAR Study)

- 16 centros (Francia). FHF o FHSF (Clichy o King's College)
- 110 pacientes (102 aleatorizados ITT): tto convencional (49) Vs MARS (53)

Tendencia a mayor supervivencia a los 6 meses en el grupo MARS (84.9% Vs 75.5%, ns)

Más acusado en el FHA por paracetamol y si ≥ 3 sesiones MARS (OR 6.3)



High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: An open randomised controlled trial

- Prospectivo, randomizado.
- Intercambio del 8-12 o 15% del peso ideal con PFC (8-12 l/día/procedimiento). 3 sesiones.
- 182 FHA con $\text{EH} \geq \text{II}$ (92 HVPE+SMT Vs 90 SMT). 56 fueron trasplantados.
- Objetivo primario: **supervivencia libre de TxH durante el ingreso hospitalario.**
- Mayor supervivencia libre de TxH con HVPE (59% Vs 48%) incluso en el subgrupo de pacientes más graves con criterios de trasplante (que no se trasplantaron por contraindicación).
- Mejoría de los índices de SIRS y SOFA.
- Sin impacto en la supervivencia tras el trasplante.

Standard-Volume Plasma Exchange Improves Outcomes in Patients With Acute Liver Failure: A Randomized Controlled Trial

Clinical Gastroenterology and Hepatology 2022;20:e831–e854

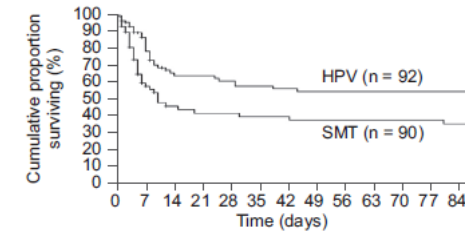


Fig. 1. Main results of the **intention-to-treat analysis survival data** in the standard medical treated group (SMT) compared to the high-volume plasma exchange (HVP) treated group (LogRank: $p = 0.0058$).

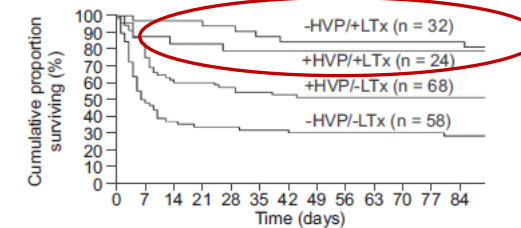


Fig. 2. Survival in the groups, in the two groups receiving SMT (standard medical treated group) with and without emergency transplantation (-HVP +LTx vs. +HVP+LTx) and the two group receiving SMT with and without emergency transplantation (-HVP-LTx vs. +HVP-LTx) (LogRank: $p = 0.0058$) and Cox proportional hazard: LTx: $p < 0.0001$; HVP: $p = 0.0076$).

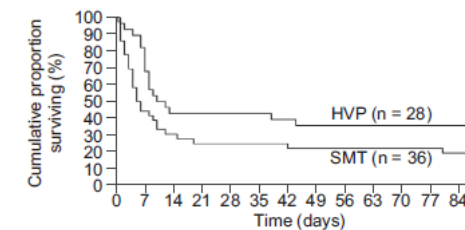


Fig. 3. **Survival data in patients fulfilling transplant criteria** that received standard medical treated (SMT) only, compared to the SMT treated group that also received high-volume plasma exchange (HVP) (Cox: $p = 0.03$).

FHA. Mensajes importantes para recordar

- Entidad poco frecuente con elevada mortalidad.
- Importancia de la etiología (pronóstico, tratamiento).
- Intervalo ictericia-encefalopatía (formas de presentación).
- Aparición muy frecuente de complicaciones extrahepáticas, causa frecuente de muerte (infecciones).
- Identificación precoz de posibles candidatos a TxH urgente:
 - Traslado urgente a un centro de trasplante hepático
 - Malos modelos pronósticos (aplicación dinámica y conjunta)
- El TxH urgente ha modificado su pésimo pronóstico.
- Papel controvertido de la monitorización invasiva de la PIC.
- El TxH de cadáver convencional es la opción más utilizada y con mejores resultados.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá