

MÁSTER EN HEPATOLOGÍA

UAM
Universidad Autónoma
de Madrid

 Universidad
de Alcalá

Asignatura 8: Trasplante hepático

Fracaso hepático agudo y su relación con el trasplante hepático

María-Vega Catalina Rodríguez

Médico Adjunto. Unidad de Agudos y Sangrantes Aparato Digestivo. 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 artificial
- 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”

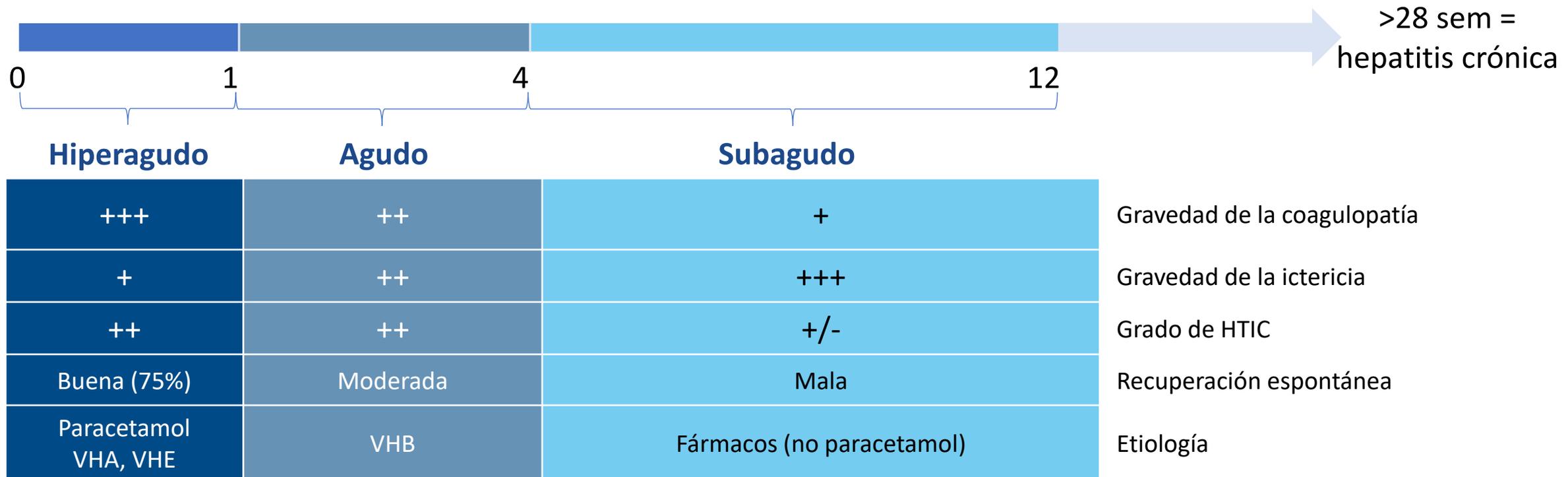
Fallo hepático agudo. Definición

EASL guidelines 2017

- Deterioro agudo y grave de la función hepática.
- En un HÍGADO PREVIAMENTE SANO:
 - Excepción: reactivación de VHB, enfermedad de Wilson, 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 (**AP <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**

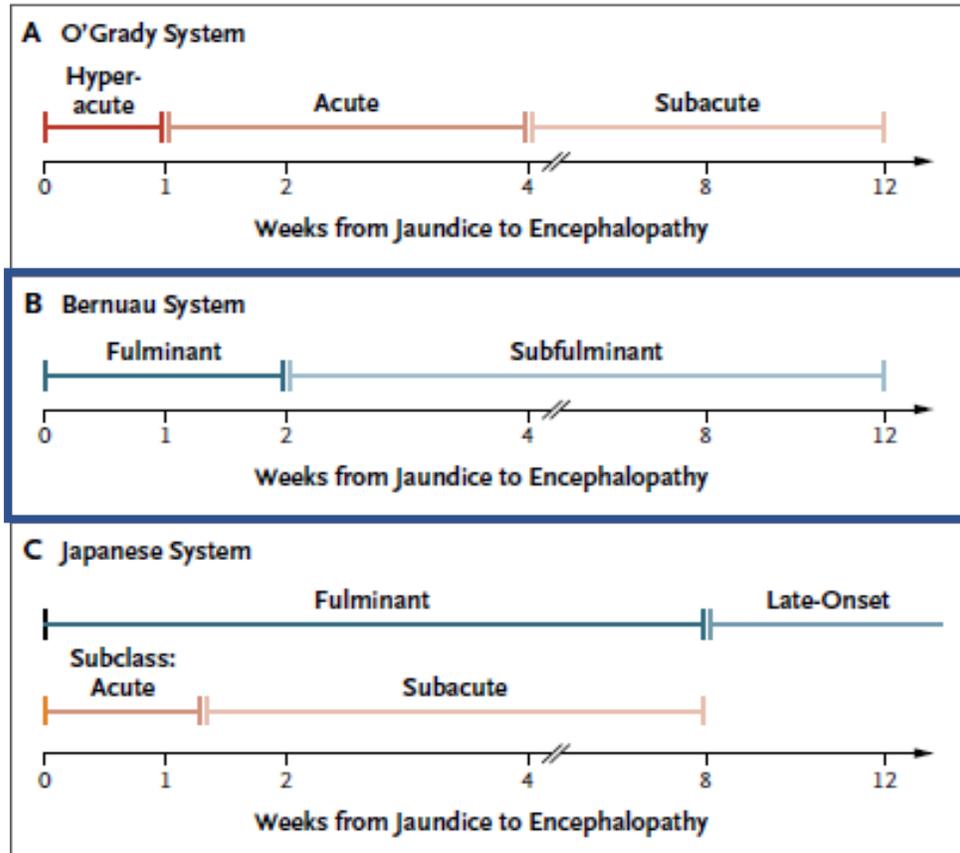
Fallo hepático agudo. Definición

Encefalopatía: inicio y etiología



Fallo hepático agudo. Definición

■ Intervalo ictericia-encefalopatía: CURSOS CLÍNICOS

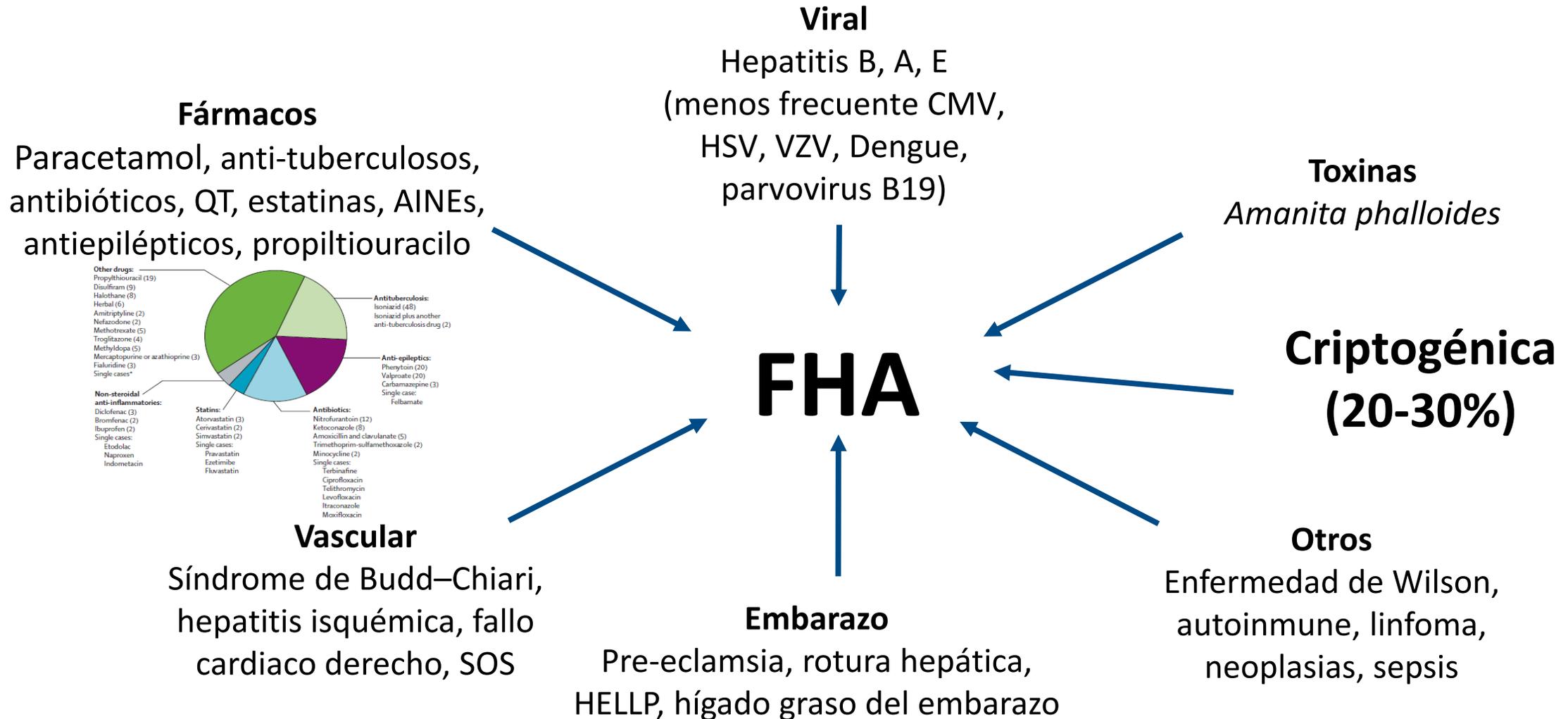


- Etiología
- Potenciales complicaciones
- Pronóstico con tratamiento de soporte

Fallo hepático agudo. Epidemiología

- **Incidencia**
 - **5-6 casos-millón habitantes-año** en países desarrollados.
 - **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%).

Fallo hepático agudo. Etiología



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

Fallo hepático agudo. Etiología

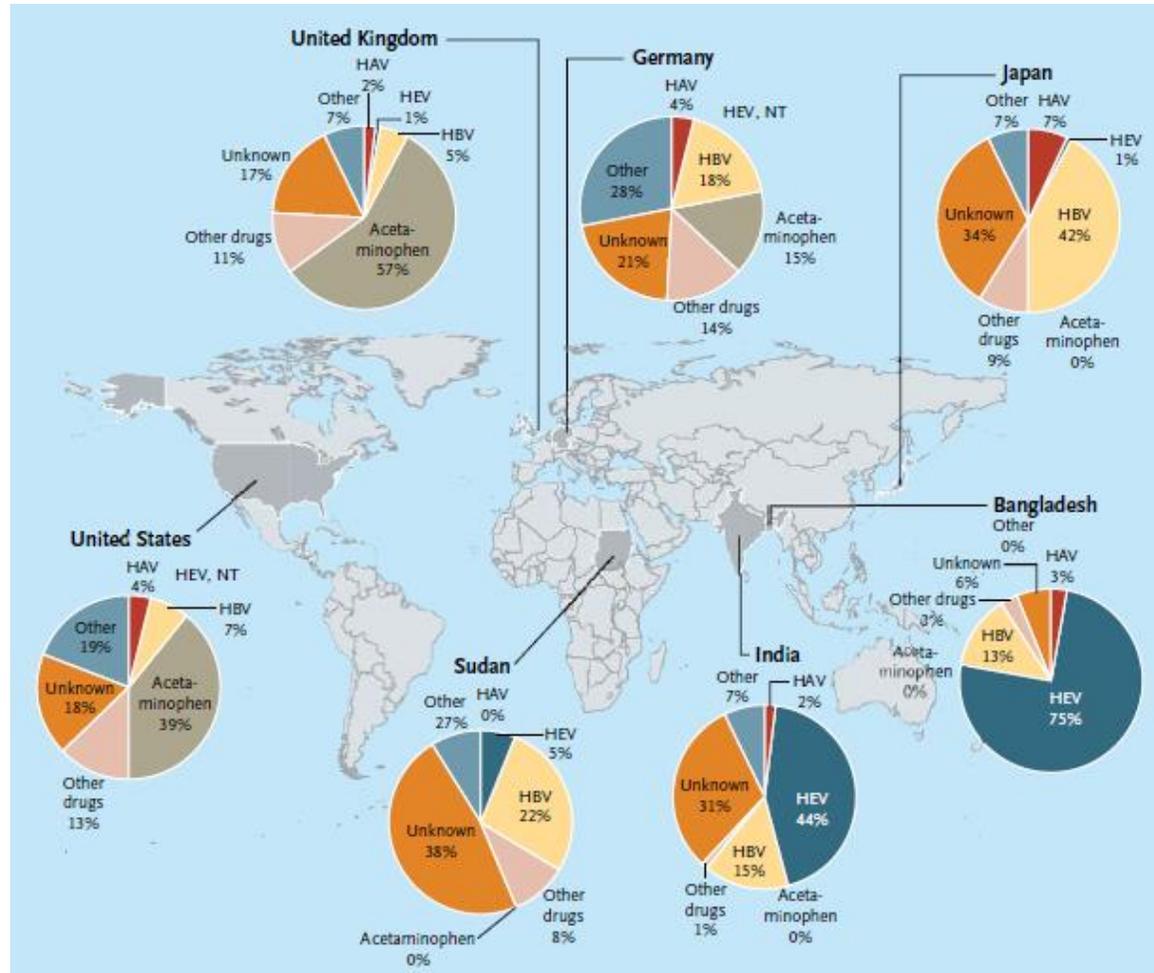


Tabla 1 Prevalencia (%) de las distintas etiologías de insuficiencia hepática aguda grave en nuestro medio

Etiología	1992-2000 ²	2001-2010 ⁴²
Hepatitis vírica	37	29
Virus hepatitis A	88	84
Virus hepatitis B (± virus D)	5	12
Otras etiologías víricas	7	4
Hepatitis tóxica	19	31
Paracetamol	12	30
Otros (<i>Amanita phalloides</i> , AINE, difenilhidantoína, anestésicos halogenados, antidepresivos, anfetaminas, cocaína, éxtasis, etc.)	88	70
Miscelánea	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		
Criptogenética	32	16

Causa más frecuente: **vírica y tóxico-medicamentosa**.
 En los últimos años parece ir en aumento la incidencia de FHA por sobredosis de **paracetamol**.

Fallo hepático agudo. Etiología

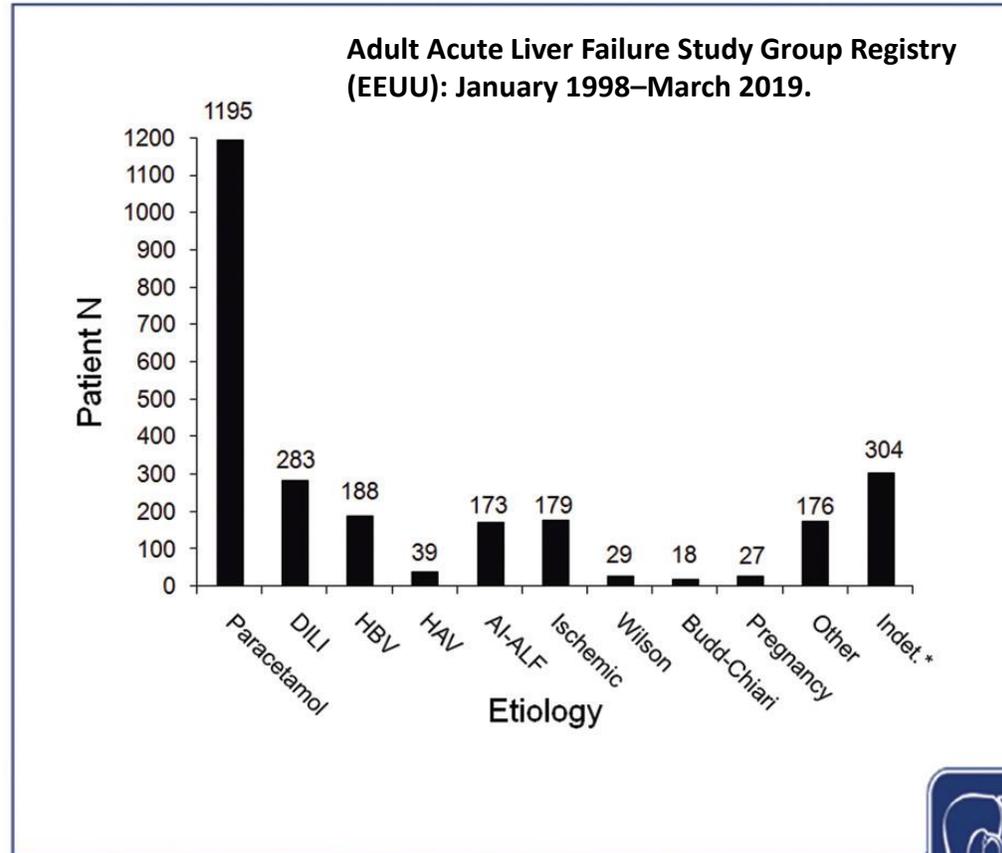


Tabla 1 Prevalencia (%) de las distintas etiologías de insuficiencia hepática aguda grave en nuestro medio

Etiología	1992-2000 ²	2001-2010 ⁴²
Hepatitis vírica	37	29
Virus hepatitis A	88	84
Virus hepatitis B (± virus D)	5	12
Otras etiologías víricas	7	4
Hepatitis tóxica	19	31
Paracetamol	12	30
Otros (<i>Amanita phalloides</i> , AINE, difenilhidantoína, anestésicos halogenados, antidepresivos, anfetaminas, cocaína, éxtasis, etc.)	88	70
Miscelánea	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		
Criptogénica	32	16

Causa más frecuente: **vírica y tóxico-medicamentosa**.
 En los últimos años parece ir en aumento la incidencia de FHA por sobredosis de **paracetamol**.

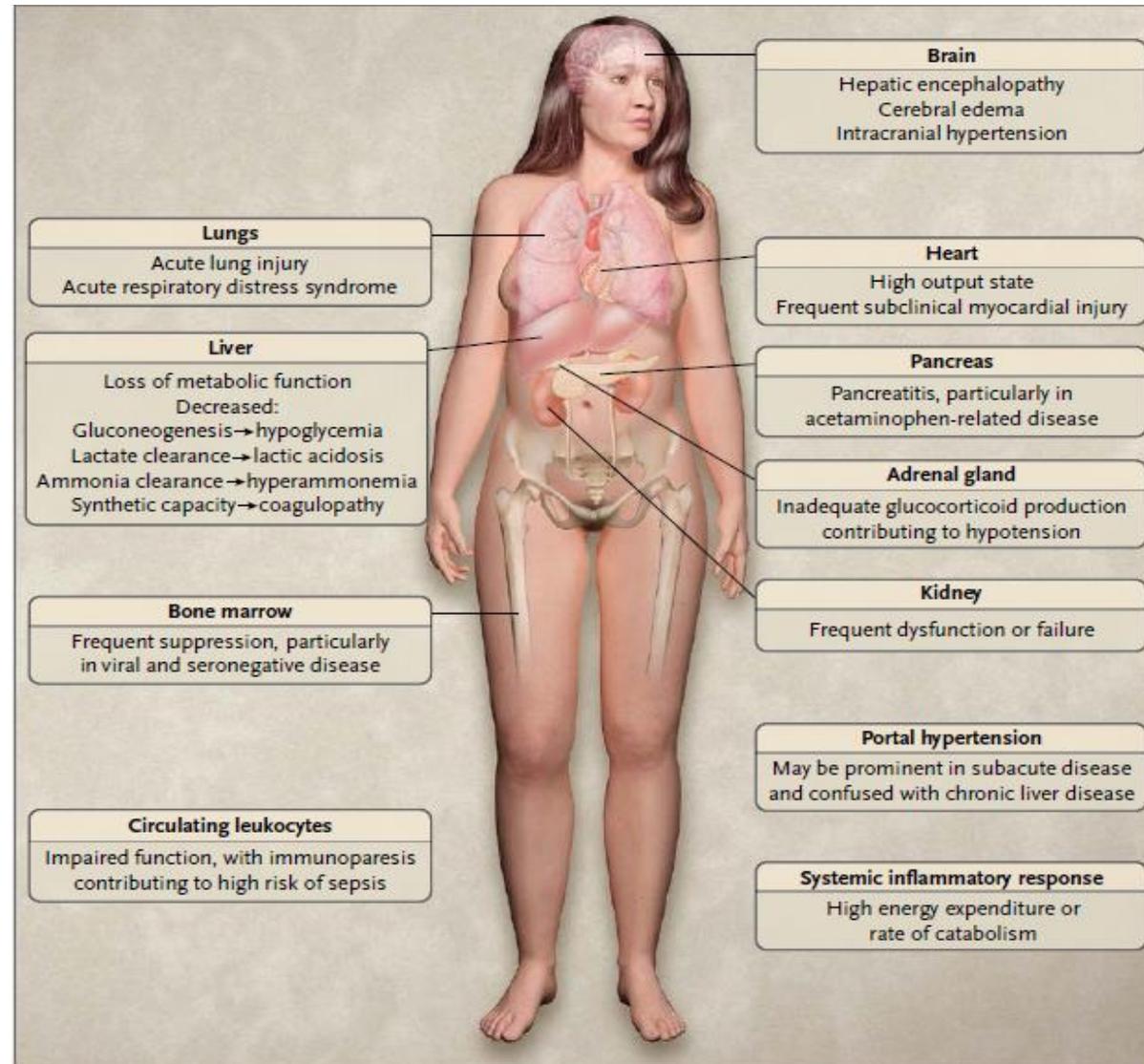
Fallo hepático agudo. Etiología

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: Cobre pl, Cobre orina, ceruloplasmina; Fe, ferritina, IST
- Enf. Metabólicas: Copro y uroporfirinas
- Tóxicos: Niveles de paracetamol, amanitina
- Tumoral: Biomarcadores
- Hematología: **grupo sanguíneo, Coombs D e I**, hemograma y coagulación
- Evaluación cardiorrespiratoria: **ecocardiograma**
- Pruebas de imagen: **Radiografía tórax, ecografía abdominal-doppler, TC tóraco abdominal con 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 >70% (Donaldson et al. Hepatology 1993)
 - Necrosis multilobular y BMI <28 factores de mal pronóstico en indeterminadas (Lin S, Clin Gastroentero Hepatol 2022)

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO
Indicación de tto específico

VALORACIÓN DE TH URGENTE
(urgencia 0)

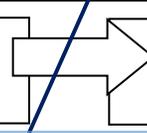
Fallo hepático agudo. Diagnóstico

- 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 TH

URGENCIA 0
prioridad nacional



Edad
Comorbilidad

Criterios de traslado a unidades especializadas si hepatitis aguda grave

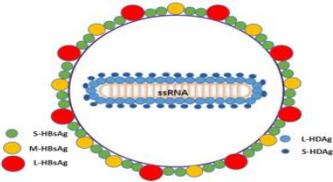


FALLO HIPERAGUDO/PARACETAMOL	NO HIPERAGUDO /NO PARACETAMOL
pH arterial <7.30 o HCO_3^- <18	pH arterial <7.30 o HCO_3^- <18
INR > 3 en 2º día o > 4 posteriormente	INR > 1.8
Oliguria o aumento de creatinina	Oliguria, fallo renal o Na sérico <130 mmol/l
Alteración del nivel de conciencia	EH, hipoglucemia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

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 (EH^oI): carga: 140 mg/Kg, 70 mg/Kg cada 4 horas
- Intravenosa (EH^o ≥II): 150 mg/Kg en 1 hora, 12.5 mg/Kg/h x 4 horas, 6.25 mg/Kg·h x 16 horas

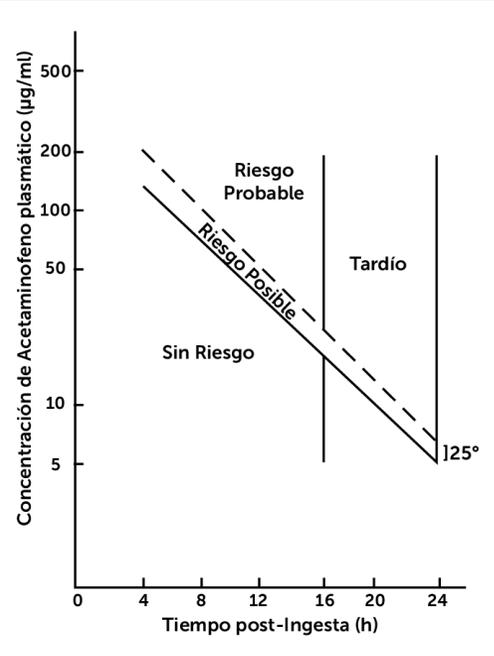


Penicilina G, silibinina, NAC



Fin gestación

Nomograma Rumack Mathew



FHA. Tratamientos específicos en función de la etiología

- **Tóxica:** suspender cualquier fármaco
- **Hepatitis autoinmune:** predniso(lo)na 1mg/kg de peso día iv
 - 30% autoanticuerpos negativos (BH si sospecha)
 - Tiempo de respuesta (retirar a los 3-7 días si no hay respuesta, especialmente en candidatos a TH)
 - 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, valoración neurológica horaria
- 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

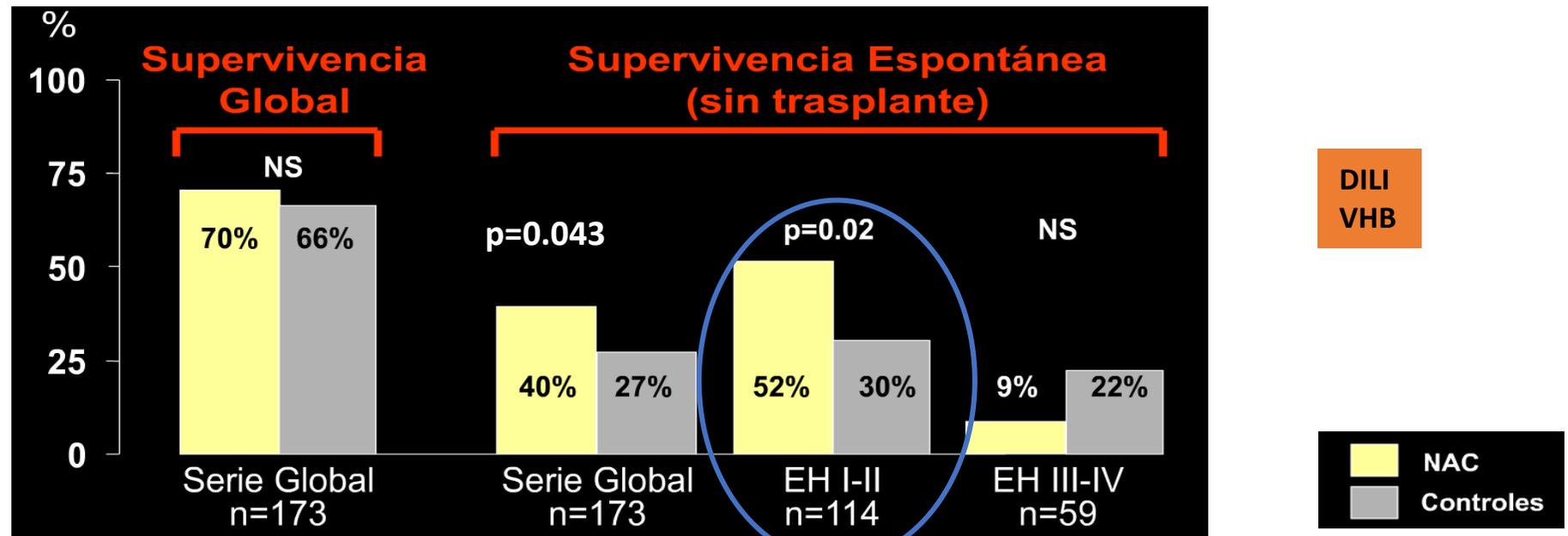
- Estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico, doble ciego: 173 pacientes
 - NAC iv (n=81). 150 mg/Kg/h (1 h), 12.5 mg/Kg/h (4 h), 6.25 mg/Kg/h (67 h)
 - Placebo (n=92)
- Etiología: 45 DILI, 26 autoinmunes, 37 VHB, indeterminadas 41

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)

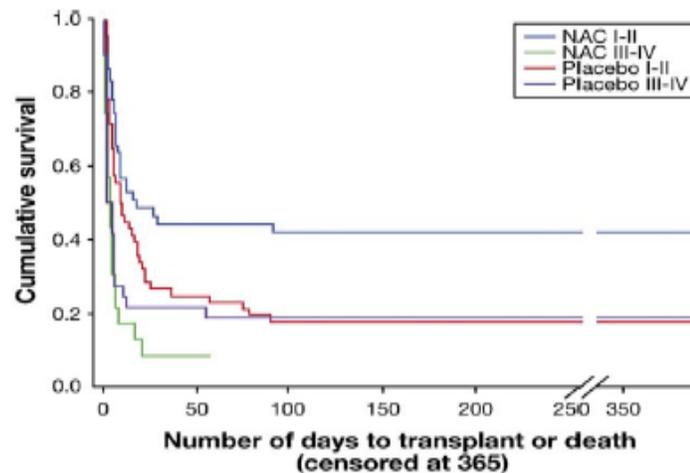
Objetivo primario:
supervivencia global a 3 semanas

Objetivo secundario: supervivencia libre de THO



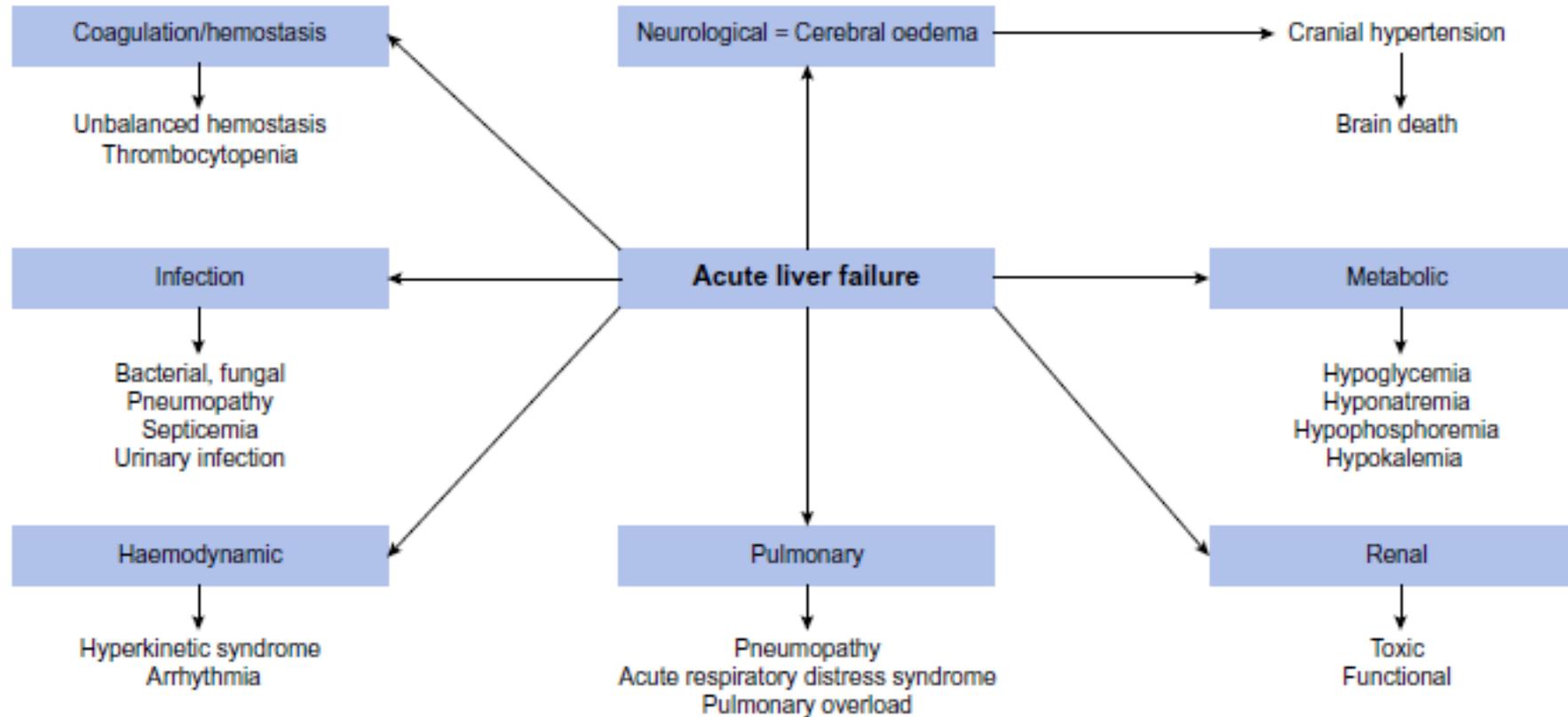
NAC iv en el tratamiento del FHA no debido a paracetamol: pros y cons

- No beneficio en población pediátrica-FHA trastorno metabólico (Squires Hepatology 2013)
- No claro beneficio en 5 revisiones sistemáticas recientes 2020-2021
 - 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)



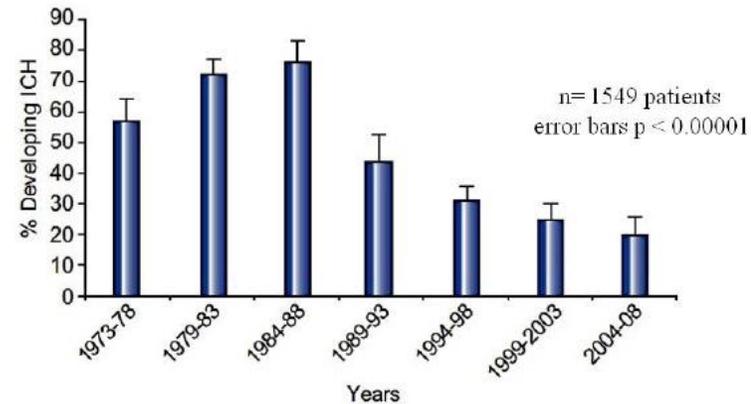
Tratamiento de complicaciones extrahepáticas

- ✓ 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 TH urgente: menor desarrollo de HTIC en los últimos años:



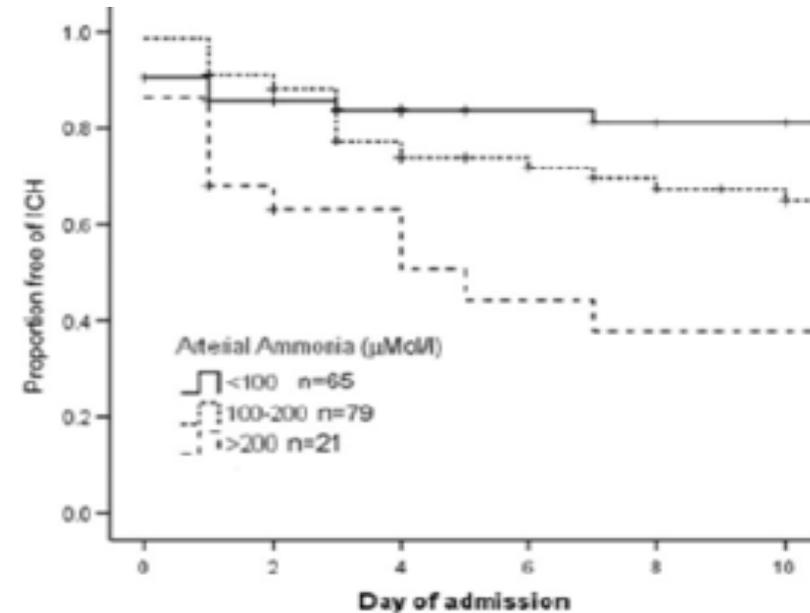
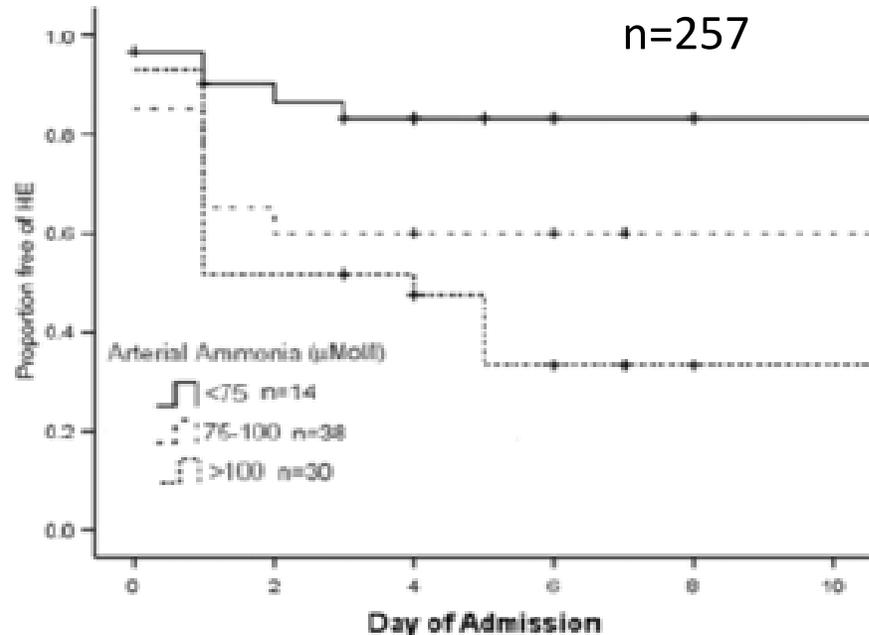
- Factores de riesgo: hiperamoniemia, hiponatremia, hipo/hiperglucemia.

La presencia de HTIC al ingreso empeora la supervivencia

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

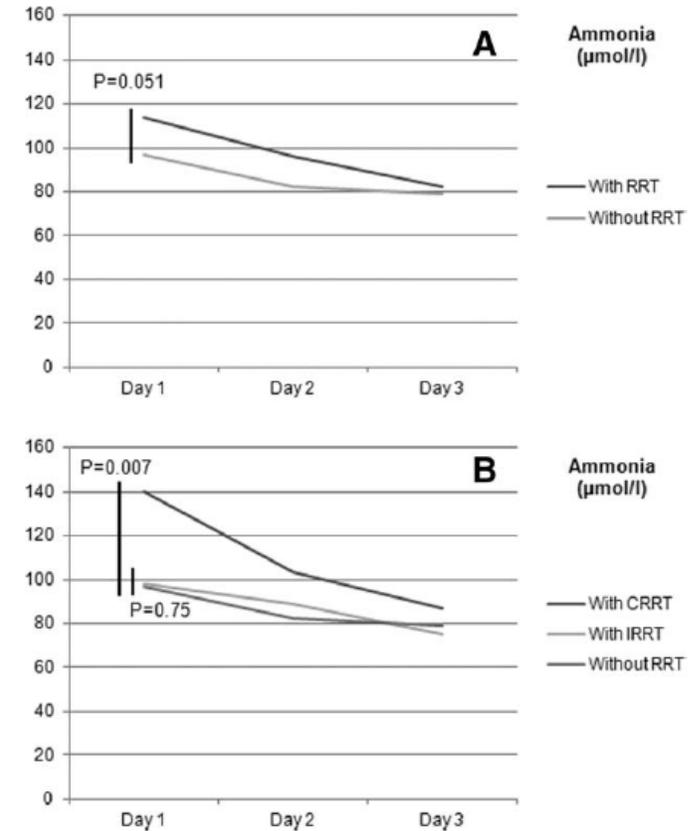
Estrecha correlación entre niveles de amonio arterial elevados y el desarrollo de EH y de HTIC



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

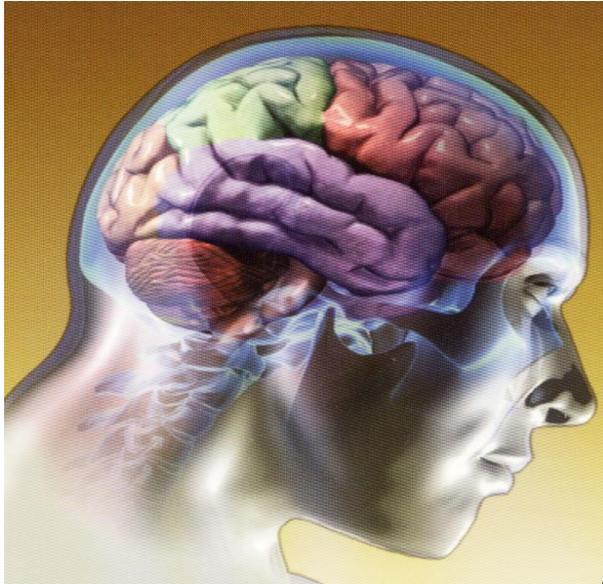
Continuous Renal Replacement Therapy Is Associated With Reduced Serum Ammonia Levels and Mortality in Acute Liver Failure

- 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 TH** (las técnicas intermitentes con aumento de la mortalidad)



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

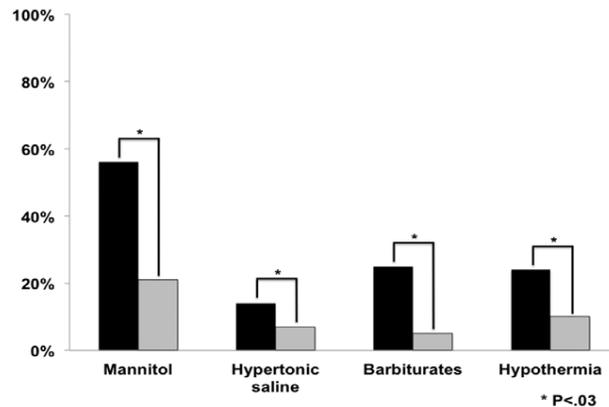
PPC <40 mmHg durante más de 2 horas

Riesgo de herniación y de deterioro neurológico irreversible

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

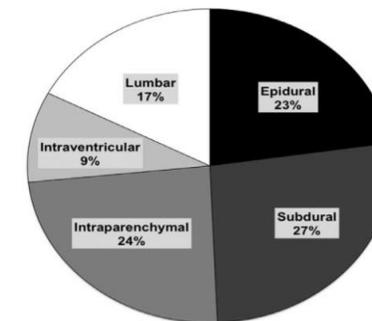
Outcomes and complications of intracranial pressure monitoring in acute liver failure: a retrospective cohort study (US Acute Liver Failure Group)

- 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)



- TH 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

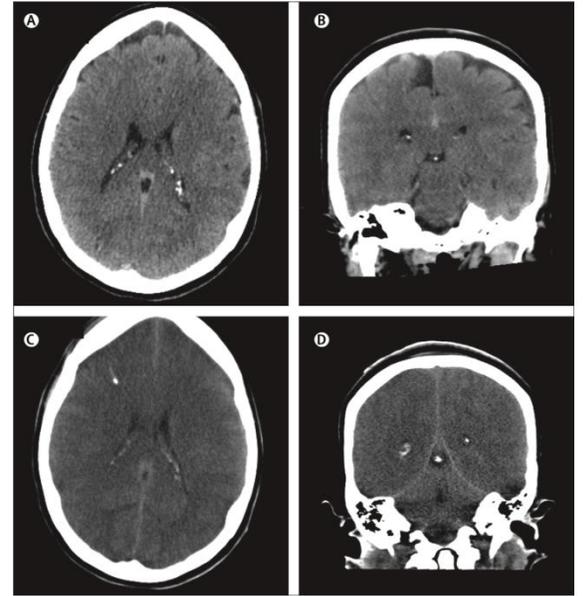
No claro beneficio sobre supervivencia

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

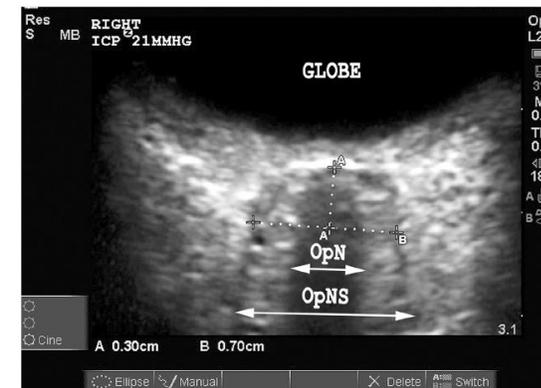
Métodos no invasivos valoración PIC

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**

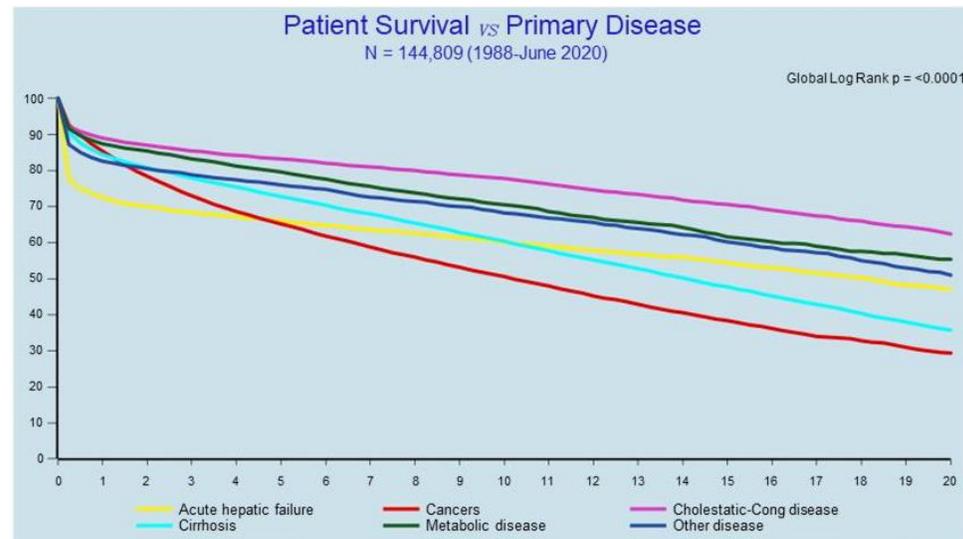
Medida ecográfica de la vaina del nervio óptico

- 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 tratamiento de HTIC**



¿Cuándo está indicado el TH urgente?

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



- No hay un score pronóstico único que nos dé la certeza de si el TH 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 TH 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 TH antes de complicaciones irreversibles

Criterios del King's College para TH

PARACETAMOL

- pH < 7.3
 - después de una correcta resucitación (>24 h tras ingesta) ó
- Los tres siguientes:
 - TP > 100s (INR > 6.5)
 - Creatinina > 3.4mg/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 > 17.4mg/dl

VPP 70-90%
VPN 25-50%

MUY ESPECÍFICOS PERO POCO SENSIBLES (no paracetamol)

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

Criterios de Clichy-Villejuif para TH

- Encefalopatía hepática ^oIII-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)
- MELD >18 a las 48-72h de la sobredosis tiene alto valor predictivo del desarrollo de FHA (Schmidt LE, Hepatology 2007)

- 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 TC <1000 cm³ (Zabron et al, Liv Int 2018)

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 mejor que KCC en no paracetamol

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

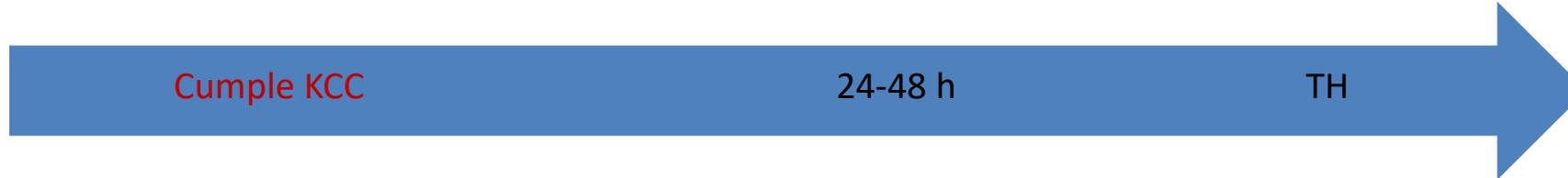
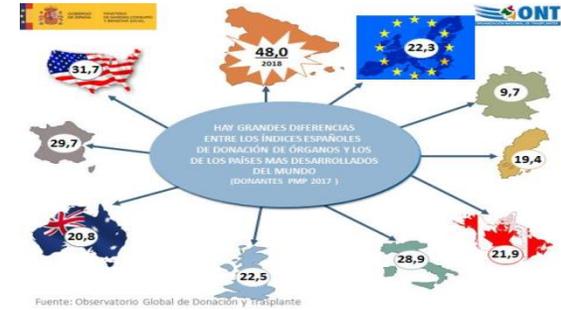
Contraindicaciones al TH urgente

- 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 TH electivo

FUTILIDAD

¿Cuándo está indicado el TH urgente?



	Edimburgo 1992-2009	Birmingham 1992-2008	ALFSG 1998-2001	ALFSG-SRTR 1998-2018
FHA (n)	515	1237	308	2430
Lista TH	154 (30%)	327 (26%)	135 (44%)	624 (25.7%)
TH	117 (76%) (23% de FHA)	263 (80%) (21% de FHA)	89 (66%) (29% de FHA)	398 (64%)* (16.4% de FHA)

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

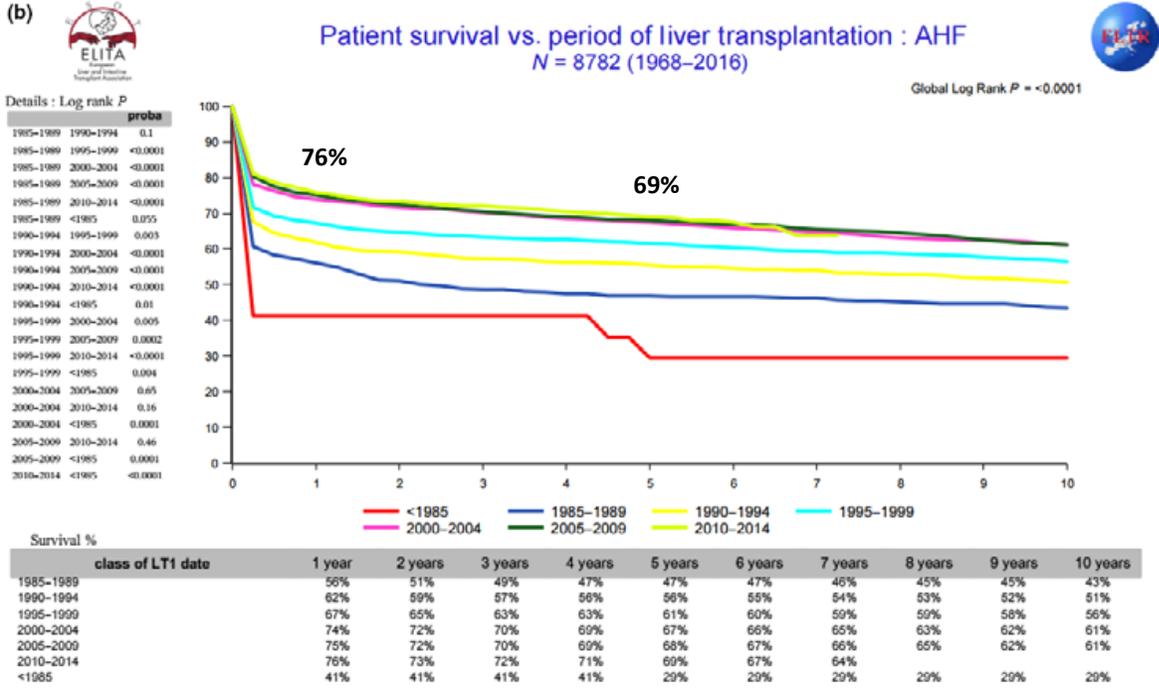
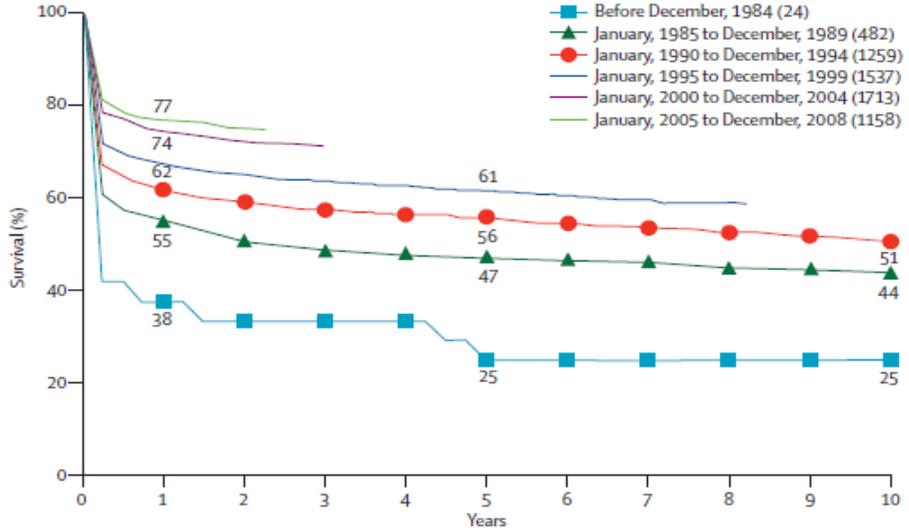


*100 (16%) fallecieron sin TH
126 (20%) mejoría sin TH

Resultados del TH en FHA

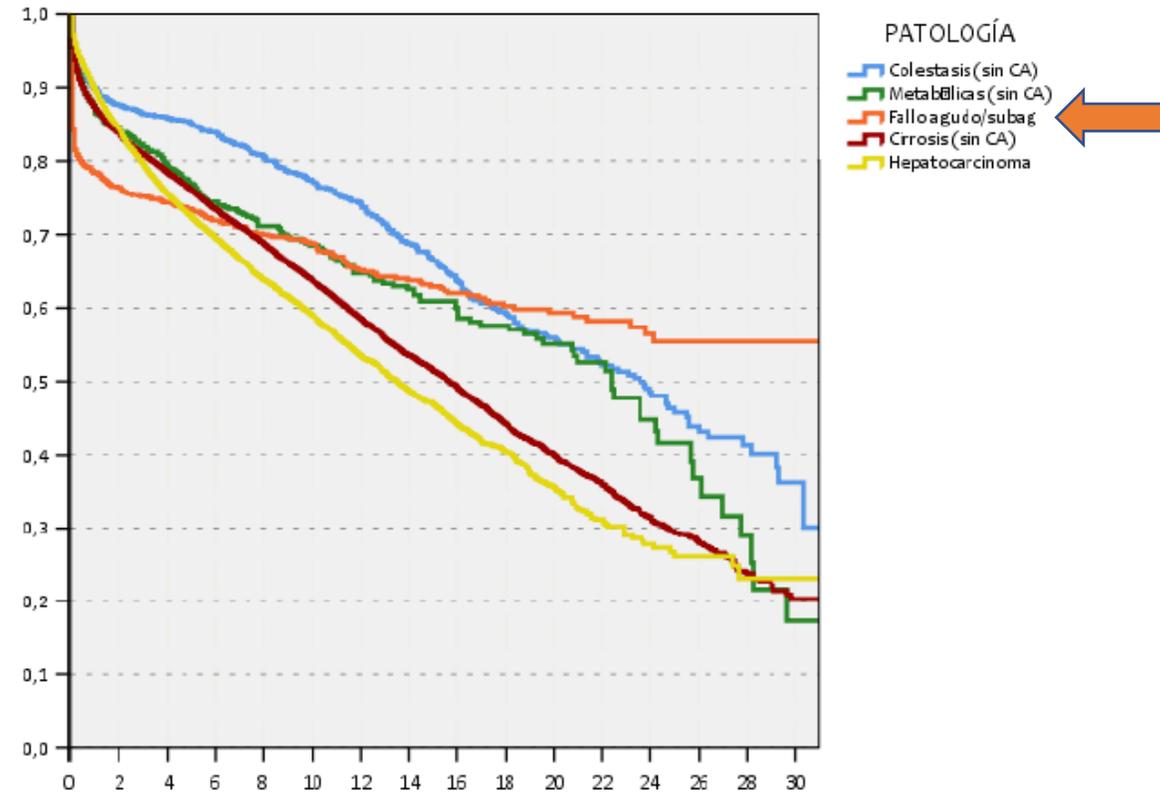
La supervivencia del FHA con TH ha mejorado a lo largo del tiempo

Supervivencia FHA con TH Europa 1984-2008



Las infecciones en los 3 primeros meses postTH son la principal causa de mortalidad

SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE SEGÚN LA INDICACIÓN DE TRASPLANTE RECEPTORES ADULTOS 1991-2021



Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
Colestasis sin carcinoma (1368)	94.5%	92.7%	89.9%	86.4%	85%	77.1%	66.4%	55.6%
Metabólicas sin carcinoma (544)	95%	92%	86.6%	81.9%	76.9%	68.5%	60.9%	55.1%
Fallo agudo/subagudo (1062)	84.2%	80.8%	78.4%	75.1%	73.3%	68.8%	62.9%	59.4%
Cirrosis sin carcinoma (13275)	95.6%	92.3%	87.1%	80.9%	76%	63.5%	51.3%	40%
Hepatocarcinoma (7561)	97.2%	95%	89.5%	79.4%	72.3%	58.9%	46.7%	35.2%

Factores de mala evolución tras TH

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	n = 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	n = 310	Age > 45 years old. Vasopressor requirement. Transplantation before 2000. Use of high-risk grafts.
Park <i>et al</i> [88], 2010	South Korea	n = 44	Older age. Higher MELD.
Germani <i>et al</i> [6], 2012	Europe	n = 4903	Recipient > 50 yr. Incompatible ABO matching. Donors > 60 yr. Reduced size graft.
Yuan <i>et al</i> [58], 2012	China	n = 20	Pre-transplant waiting time > 5 d.
Yamashiki <i>et al</i> [77], 2012	Japan	n = 209	Older age of recipient and donor. Incompatible ABO.
Hoyer <i>et al</i> [89], 2014	Germany	n = 57	Lowest pH of the recipient before LT. PH ≤ 7.26 have the worst outcome.
Pamecha <i>et al</i> [90], 2019	India	n = 61	Postoperative worsening of cerebral edema. Systemic inflammatory response syndrome. Preoperative culture positivity. Longer duration of anhepatic phase.

Outcomes of patients with acute liver failure listed for liver transplantation: A multicenter prospective cohort analysis (US ALFSG)

Peor supervivencia:

- ✓ Edad
- ✓ Necesidad de DVA
- ✓ EH ° III-IV
- ✓ MELD
- ✓ FHA por paracetamol

La experiencia del centro de trasplante importa

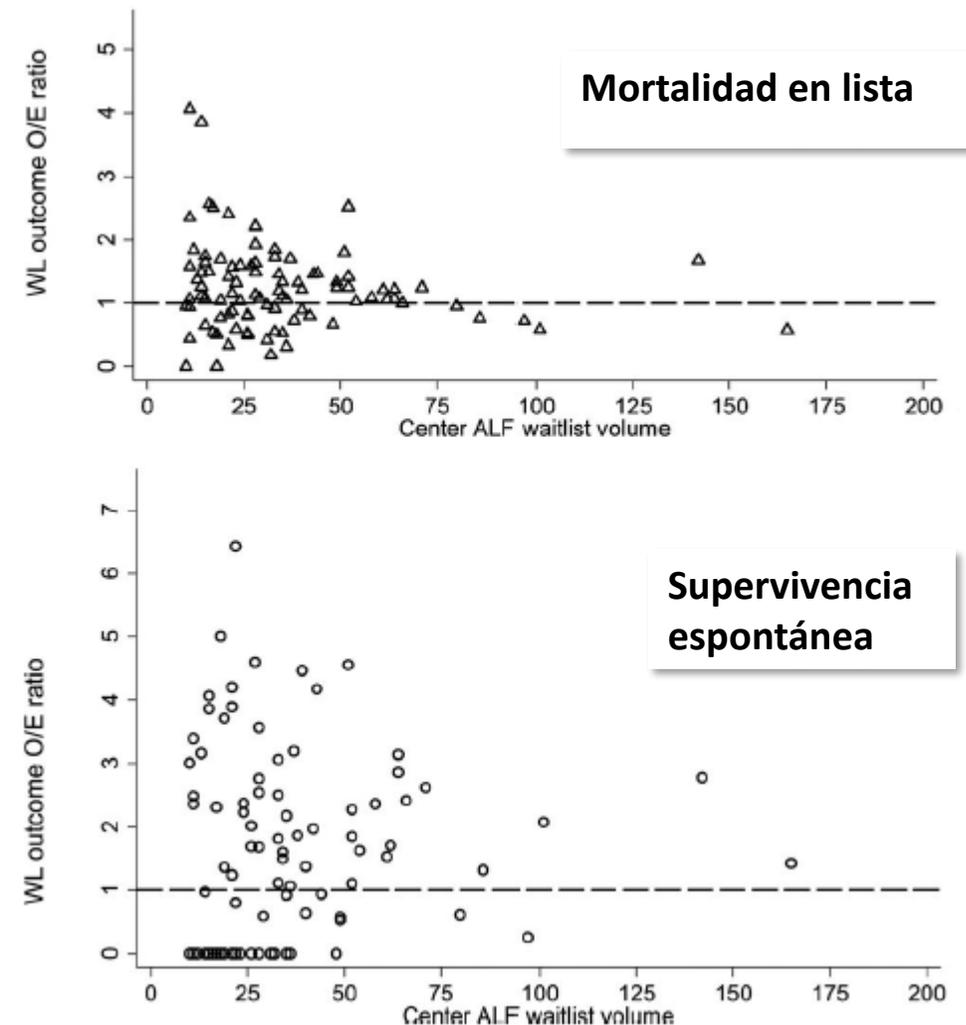
Transplant center experience influences spontaneous survival and waitlist mortality in acute liver failure: An analysis of the UNOS database

✓ Evalúan la asociación entre mortalidad en lista en centros con experiencia en FHA (bajo <20, medio 20-39, alto +40) y volumen de TH (<600, 600-1199, +1200). Retrospectivo.

✓ 3248 FHA y 92 centros (2002-2019)

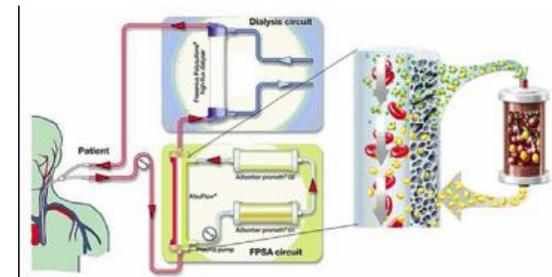
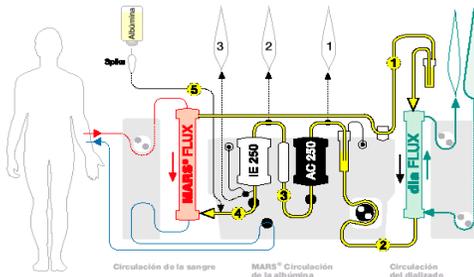
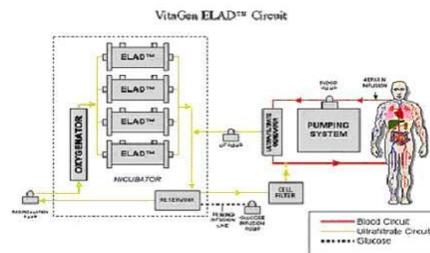
✓ **Mortalidad en lista mayor en centros de bajo volumen** (mediana 21.4%; IQR 16.1%-26.7%; $p=0.042$)

✓ **Supervivencia espontánea mayor en centros con alto volumen de FHA y TH** (0%, 5.9%, 8.6%; $p=0.039$)



Alternativas al TH 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 TH
 - Problemas éticos. Rapidez en la evaluación del donante
- Sistemas de soporte hepático artificial o bioartificial
 - Poca experiencia. ¿Pacientes con contraindicación al TH?
 - Mejoran la EH y disminuyen la bilirrubina
 - **ELAD/HepatAssist**
 - **MARS** (estudio FULMAR: 3 o más sesiones MARS, paracetamol, mejoría de la supervivencia libre de TH)



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 $EH \geq 2$ (92 HVPE+SMT Vs 90 SMT). 56 fueron trasplantados.
- Objetivo primario: supervivencia libre de TH durante el ingreso hospitalario.
- **Mayor supervivencia libre de TH 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

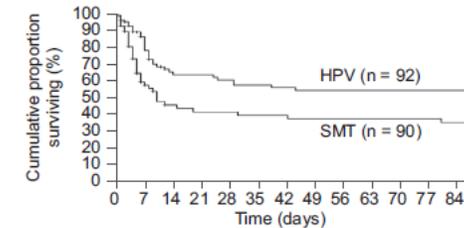


Fig. 1. Main results of the **intention-to-treat analysis survival data** in the standard medical treated group (SMT) compared to the high-volume plasma exchange (HVP) treated group (LogRank: $p = 0.0058$).

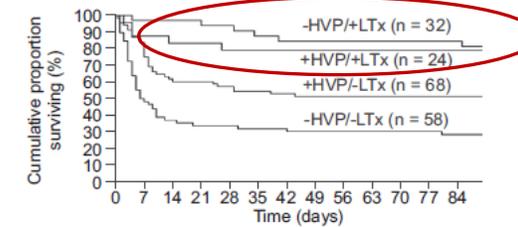


Fig. 2. Survival in the groups, in the two groups receiving SMT (standard medical treated group) with and without emergency transplantation (-HVP +LTx vs. +HVP-LTx) and the two group receiving SMT with and without emergency transplantation (-HVP-LTx vs. +HVP-LTx) (LogRank: $p = 0.0058$) and Cox proportional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

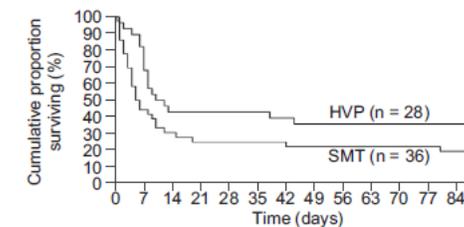


Fig. 3. **Survival data in patients fulfilling transplant criteria** that received standard medical treated (SMT) only, compared to the SMT treated group that also received high-volume plasma exchange (HVP) (Cox: $p = 0.03$).

Artificial liver support in patients with liver failure: a modified DELPHI consensus of international experts

Summary statements

In patients with ALF, extra-corporeal albumin liver dialysis:

- Is associated with a significant improvement of 21-day survival in acetaminophen ALF etiology
- Is not associated with a significant improvement of 6- and 12-months survival.
- Is not beneficial at late stages of ALF, when multiple organ failure is already expressed
- Is contraindicated in patients with an ongoing uncontrolled severe sepsis.

In patients with ALF, HVPE:

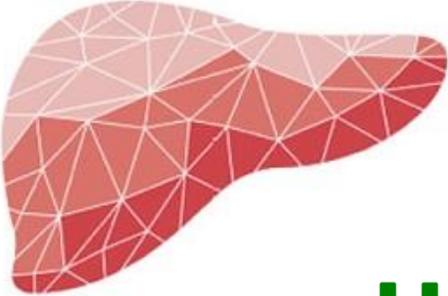
- Is associated with an improvement in overall hospital survival and transplant-free survival

Experts' recommendations

- HVPE may be considered as a bridge to LT in ALF patients (*moderate evidence*)
- ECAD may be considered as a bridging therapy in patients meeting the criteria and waiting for liver transplantation particularly in acetaminophen patients (*moderate evidence*)
- ECAD is preferably to be started at an early stage of hepatic encephalopathy (grade 2–3) once the criteria for liver transplantation are met (*moderate evidence*)
- ECAD is preferably administered in three or more 8 h sessions to induce a significant improvement of hepatic encephalopathy and hemodynamics (*moderate evidence*)

FHA. Mensajes importantes para recordar

- Entidad poco frecuente pero con elevada mortalidad sin trasplante hepático.
- Importancia de la etiología (pronóstico, tratamiento específico).
- Intervalo ictericia-encefalopatía (formas de presentación).
- Aparición muy frecuente de complicaciones extrahepáticas:
 - Infecciones causa frecuente de mortalidad.
- Identificación precoz de posibles candidatos a TH urgente:
 - Traslado urgente a un centro de trasplante hepático.
 - Malos modelos pronósticos (aplicación dinámica y conjunta).
- Papel controvertido de la monitorización invasiva de la PIC.
- El TH urgente ha modificado su pésimo pronóstico.
- Poca evidencia de los sistemas de soporte hepático artificial.



MÁSTER EN HEPATOLOGÍA



UAM
Universidad Autónoma
de Madrid



Universidad
de Alcalá