

Avances y desafíos en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda

Advances and Challenges in the Treatment of Acute Liver Failure

Francisco Idalsoaga-Ferrer^{1,2} , Luis Antonio Díaz Piga^{1,3} , Juan Pablo Arab Verdugo^{1,4,*} 

La Insuficiencia Hepática Aguda (IHA) es un síndrome caracterizado por un deterioro grave de la función hepática en pacientes sin antecedentes de enfermedad hepática crónica (Kwong *et al.*, 2019; Maiwall *et al.*, 2024). En la mayoría de los casos, se produce una necrosis masiva de hepatocitos, aunque en patologías como el hígado graso agudo del embarazo, se pueden identificar otros hallazgos específicos como esteatosis microvesicular difusa con disfunción mitocondrial severa. Aunque la IHA es una entidad poco frecuente en la población general, es una patología de gran importancia dada su elevada mortalidad, siendo el manejo de soporte en las unidades de paciente crítico y el trasplante hepático sus principales estrategias terapéuticas (Kwong *et al.*, 2019).

La IHA presenta importantes diferencias regionales en términos de epidemiología y etiologías subyacentes a nivel mundial (Figura 1). Por ejemplo, la hepatitis B es una de las causas más comunes de IHA en la región de Asia-Pacífico, mientras que en países occidentales predomina la intoxicación por paracetamol (Patterson *et al.*, 2020). En regiones sin vacunación universal o problemas de saneamiento de aguas, la hepatitis A puede causar hasta un 27% de las IHA. Sin embargo, su frecuencia se puede reducir a menos del 2% con la implementación de programas de inmunización. Adicionalmente, la hepatitis E ha cobrado mayor relevancia en los últimos años, causando hasta un 32% de los casos de IHA en regiones endémicas y siendo especialmente grave en embarazadas (Patterson *et al.*, 2020). Por otro lado, en regiones con alta prevalencia de tuberculosis, los medicamentos como la isoniazida y la pirazinamida también son causas importantes de IHA secundario a daño hepático inducido por drogas.

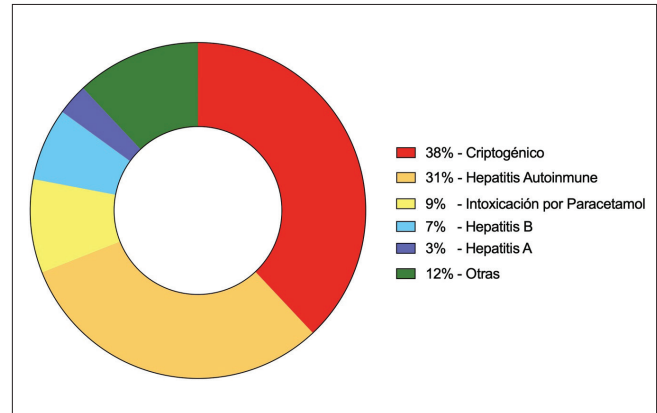


Figura 1: Causas de insuficiencia hepática en Chile (2011-2017). Fuente: elaboración propia. Adaptado de Díaz *et al.*, 2020.

En las últimas décadas, los avances en los cuidados intensivos y algunas terapias específicas, como la mejoría en el manejo del edema cerebral, la terapia de reemplazo renal continuo, la optimización del manejo de infecciones y de la falla renal aguda, han logrado generar grandes avances en el abordaje de los pacientes con IHA, logrando elevar la supervivencia libre de trasplante a más del 50% en los últimos años (Bernal & Wendon, 2013). Sin embargo, a pesar de estos avances, el trasplante hepático continúa siendo el tratamiento definitivo en muchos casos. Aunque el tratamiento de soporte y la monitorización de complicaciones son el pilar de manejo para todos los pacientes con IHA, identificar la causa subyacente es clave para administrar tratamientos específicos. Por ejemplo, en la intoxicación por paracetamol, la *N*-acetilcisteína es efectiva si se administra a tiempo (en Chile la dosis habitual es

(1) Departamento de Gastroenterología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.

(2) Division of Gastroenterology. Department of Medicine. Schulich School of Medicine. Western University & London Health Sciences Centre. London. Ontario. Canada.

(3) MASLD Research Center. Division of Gastroenterology and Hepatology. University of California San Diego. San Diego. California. USA.

(4) Division of Gastroenterology. Hepatology. and Nutrition. Department of Internal Medicine. Virginia Commonwealth University School of Medicine. Richmond. Virginia. USA.

*Autor de correspondencia: juanpablo.arab@vcuhealth.org



140 mg/kg por 1 vez, luego 70 mg/kg cada 4 horas por 17 veces vía enteral), aumentando la sobrevida en IHA por esta causa. La *N*-acetilcisteína aumenta los niveles de glutatión, lo que ayuda a reducir el daño oxidativo y mejorar la función mitocondrial, junto con disminuir la expresión de citoquinas proinflamatorias, lo que podría contribuir también a mejorar la sobrevida libre de trasplante en otras etiologías de daño inducido por fármacos no paracetamol (Lee *et al.*, 2009). Otras terapias como el intercambio plasmático y el *molecular adsorbent recirculation system* (MARS), han sido estudiados sin embargo son necesario mayores estudios para definir su utilidad en la práctica clínica.

El pronóstico también depende de la capacidad de regeneración hepática en ausencia de enfermedad crónica previa, y en este sentido la decisión oportuna de trasplante es crucial, ya que retrasos pueden conducir a falla multiorgánica y peores desenlaces. Modelos pronósticos, como los criterios de *King's College*, ayudan a identificar pacientes para trasplante urgente, aunque tienen limitaciones, particularmente en casos no inducidos por paracetamol (McPhail *et al.*, 2016). Modelos más recientes, como el Acute Liver Failure Study Group (ALFSG), que incorporan variables adicionales como encefalopatía, uso de vasopresores, INR y bilirrubina, han mostrado mayor precisión, aunque aún requieren validación externa (Koch *et al.*, 2016).

El trasplante hepático sigue siendo la opción terapéutica definitiva, especialmente en pacientes que cumplen con los criterios de *King's College*. Tanto el trasplante de donante vivo (THDV) como el de donante fallecido (THDF) muestran tasas de supervivencia similares a cinco años, cercanas al 80% (Urrunaga *et al.*, 2014). En la región de Asia-Pacífico, el THDV es más común, mientras que el THDF domina en países occidentales. Un estudio multicéntrico en Estados Unidos que incluyó 2.430 pacientes con IHA encontró que solo el 25% fueron enlistados para THDF, de los cuales el 20% se recuperaron espontáneamente y el 15% fallecieron en espera (Karvellas *et al.*, 2023).

Otro factor clave es la prevención. La implementación de políticas de vacunación de Hepatitis A y B han demostrado ser efectivas en reducir la incidencia de IHA. En los casos inducidos por uso de fármacos antituberculosos, la monitorización estrecha y el ajuste de los esquemas terapéuticos, han logrado pesquisar a tiempo efectos adversos a estas terapias y reducir la incidencia de IHA. Algunas otras medidas como la limitación de las dosis de paracetamol en productos combinados (que ha sido implementada por la *Food and Drug Administration* en Estados Unidos) han logrado reducir hospitalizaciones por intoxicación grave por paracetamol (Orandi *et al.*, 2023). Finalmente, la educación de los profesionales de salud sobre dosis seguras y manejo de sobredosis también es relevante como medida de prevención.

La generación de evidencia en esta patología enfrenta grandes dificultades, principalmente debido a la baja prevalencia de la IHA, lo que complica la realización de estudios multicéntricos y ensayos aleatorizados, limitando los avances en su manejo. Además, la heterogeneidad de los pacientes en distintas regiones geográficas representa un desafío adicional para el desarrollo de investigaciones en este ámbito. En la actualidad, se están desarrollando estudios sobre filtración y adsorción plasmática acoplada (CPFA), MARS vs diálisis de albúmina de un solo paso (SPAD), Tynadote, microdiálisis cerebral y la administración preventiva de terapia de reemplazo renal continuo (CRRT), los cuales podrían convertirse en opciones terapéuticas en el futuro.

A nivel global, la selección de donantes y la asignación de órganos siguen siendo retos importantes, especialmente en contextos con escasez de donantes, donde resulta crucial identificar a los pacientes que más se beneficiarán del trasplante (Díaz *et al.*, 2024). La optimización de modelos pronósticos, como el ALFSG, podría mejorar significativamente la identificación de candidatos para trasplante y contribuir a abordar estos desafíos (Maiwall *et al.*, 2024). Finalmente, la IHA es una entidad grave que requiere un enfoque integral. Aunque los cuidados intensivos han mejorado la supervivencia, la mayoría de los pacientes mueren por falla multiorgánica y sepsis. Estrategias innovadoras que combinen desintoxicación y regeneración hepática son urgentes, especialmente en países con recursos limitados donde el acceso al trasplante es escaso. También son necesarios estudios prospectivos multicéntricos que identifiquen biomarcadores pronósticos y modelos dinámicos para mejorar el manejo de pacientes y la selección para trasplante.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento: No se contó con financiamiento

Contribuciones de los autores:

Francisco Idalsoaga Ferrer: Conceptualización, Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición. **Luis Antonio Díaz Piga:** Conceptualización, Supervisión, Escritura – Revisión y Edición. **Juan Pablo Arab Verdugo:** Conceptualización, Supervisión, Escritura – Revisión y Edición.

Referencias

- Bernal W, & Wendon JA. (2013). Acute liver failure. *The New England journal of medicine* **369** (26), 2525-2534. DOI: 10.1056/NEJMra1208937
- Díaz LA, Wolf R *et al.* (2020). Realidad del Trasplante Hepático en Candidatos Adultos con prioridad de urgencia en Chile. *Gastroenterología Latinoamericana*. **31**(Supl 1), S53-54.

- Díaz LA, Villalón A, Ochoa G, García S, Severino N, Ayares G, et al. (2024) Actualizaciones en el manejo general de pacientes postrasplante hepático y de sus complicaciones más frecuentes. *Revista médica de Chile* **152**(6), 704-717. DOI: 10.4067/s0034-98872024000600704
- Karvellas CJ, Leventhal TM, Rakela JL, Zhang J, Durkalski V, Reddy KR, et al. (2023) Outcomes of patients with acute liver failure listed for liver transplantation: A multicenter prospective cohort analysis. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* **29**(3), 318-330. DOI: 10.1002/lt.2656310.
- Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. (2016) Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* **14**(8), 1199-1206.e2. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.046
- Kwong S, Meyerson C, Zheng W, Kassardjian A, Stanzione N, Zhang K & Wang H L. (2019) Acute hepatitis and acute liver failure: Pathologic diagnosis and differential diagnosis. *Seminars in diagnostic pathology* **36**(6), 404-414. DOI: 10.1053/j.semmp.2019.07.0052
- Lee WM, Hynan LS, Rossaro L. et al. (2009) Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* **137**(3), 856-864.e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.06.006
- Maiwall R, Kulkarni AV, Arab JP, Piano S. (2024) Acute liver failure. *Lancet (London, England)* **404**(10454), 789-802. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00693-7
- McPhail MJW, Farne H, Senvar N, Wendon JA, Bernal W. (2016) Ability of King's College criteria and model for end-stage liver disease scores to predict mortality of patients with acute liver failure: A meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*, **14**(4), 516-e45. DOI: 10.1016/j.cgh.2015.10.007
- Orandi BJ, Mcleod MC, Maclennan PA. (2023) Association of FDA mandate limiting acetaminophen (paracetamol) in prescription 51 combination opioid products and subsequent hospitalizations and acute liver failure. *JAMA* **329**(9), 735-744. DOI:10.1001/jama.2023.1080
- Patterson J, Hussey HS, Silal S, Goddard L, Setshedi M, Spearman W, et al. (2020) Systematic review of the global epidemiology of viral-induced acute liver failure. *BMJ Open* **10**(7), e037473. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-037473
- Urrunaga NH, Rachakonda VP, Magder LS, Mindikoglu AL. (2014) Outcomes of living versus deceased donor liver transplantation for acute liver failure in the United States. *Transplantation proceedings* **46**(1), 219-224. DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.08.111+