



MÁSTER  
UNIVERSITARIO EN  
INVESTIGACIÓN  
Y MEDICINA  
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MASTER

**TRASPLANTE HEPÁTICO POR INSUFICIENCIA  
HEPÁTICA AGUDAGRAVE EN  
HOSPITAL LA FE (1994-2014)**

por

*MARÍA TERESA BLÁZQUEZ MARTÍNEZ*

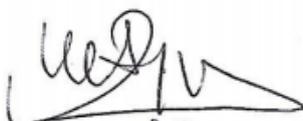
Curso: 2016-2017

Tutores: José Miguel Seguí Ripoll

María Victoria Aguilera Sancho- Tello

Isabel Conde Amiel

  
Dr. Seguí  
18/7/17

  
Nº del PAS 2  
-ón  
VICTORIA AGUILERA

  
Nº del PAS 1  
ISABEL CONDE

# ÍNDICE

1. Resumen/Abstract
2. Abreviaturas del estudio
3. Cuerpo del trabajo
  - 3.1 Introducción
  - 3.2 Justificación del proyecto
  - 3.3 Hipótesis
  - 3.4 Objetivos
    - 3.4.1 Objetivo principal
    - 3.4.2 Objetivos secundarios
  - 3.5 Diseño y metodología
    - 3.5.1 Diseño y población de estudio
    - 3.5.2 Criterios de inclusión y exclusión
    - 3.5.3 Variables
    - 3.5.4 Análisis estadístico
    - 3.5.5 Dificultades y limitaciones
    - 3.5.6 Consideraciones éticas
  - 3.6 Resultados
    - 3.6.1 Características basales de IHAG y evolución post-TH
    - 3.6.2 Tóxicos implicados en la IHAG tóxica
    - 3.6.3 Comparación entre IHAG tóxica y no tóxica
      - 3.6.3.1. Características basales.
      - 3.6.3.2. Evolución pre-TH
      - 3.6.3.3. Evolución post-TH
      - 3.6.3.4. Supervivencia de ambas etiologías.
  - 3.7 Discusión
  - 3.8 Conclusiones
4. Bibliografía
5. Tablas y figuras
6. Anexos

## ***1. RESUMEN***

**INTRODUCCIÓN.** La Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome poco frecuente, que se caracteriza por encefalopatía, alteración de la coagulación e ictericia y que cursa con una elevada mortalidad. **OBJETIVO.**(1) Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y complicaciones postrasplante de los pacientes sometidos a trasplante hepático (TH) por IHAG entre 1994-2014 en el Hospital La Fe. (2) Comparar las características basales y la evolución post-TH de los pacientes trasplantados por causa tóxica frente a otras etiologías; (3) Analizar los casos de TH por IHAG secundaria a tóxicos a lo largo del tiempo **MÉTODOS.** Estudio observacional y retrospectivo, en el que se incluyeron 60 pacientes trasplantados por IHAG entre 1994-2014 en hospital La Fe (Valencia). Las variables recogidas fueron: características demográficas (sexo, edad, raza), etiología, características analíticas al incluir al paciente en código "0"(GOT, GPT, bilirrubina, LDH), características clínicas (grado de encefalopatía), complicaciones postrasplante (Insuficiencia renal, infecciones, rechazo agudo y crónico, hemorragia, complicaciones biliares) y supervivencia al año y cinco años. **RESULTADOS.** Desde 1994 hasta 2014 se realizaron 60 trasplantes por IHAG (2.91 % del global, n=2059). La etiología viral fue la primera causa de IHAG (33 %) seguido de la etiología tóxica (31.7 %), siendo el principal tóxico, la ingesta de paracetamol. Las características demográficas fueron: 52 % hombres con una edad media de 36 años (de 4 a 60 años). Los datos analíticos: bilirrubina 20.4 mg/dl, GOT 1748 UI/L, GPT 2372 UI/L, LDH 2188 UI/L, I.Quick 19 %. El tiempo entre la ictericia y la encefalopatía fue diferente entre las hepatitis tóxicas vs otras etiologías (11 días en tóxica vs 33 días no tóxica), con mayor grado de insuficiencia renal en la IHAG tóxica en el post-TH inmediato (50 % vs 22%). La supervivencia al año y cinco años fue menor en la IHAG tóxica (sin diferencias significativas). El porcentaje de TH por tóxicos ha aumentado con el tiempo: 5 % (1994-2003) y 26.7 % (2004-2014). **CONCLUSIONES.** La principal indicación de TH por IHAG fue la hepatitis viral seguida de la hepatitis de origen tóxico. En los últimos ha aumentado la indicación de TH por IHAG secundaria a hepatitis tóxica. En la IHAG tóxica, el tiempo entre ictericia y encefalopatía fue menor que en otras etiologías y se encontró mayor porcentaje de insuficiencia renal en el post-TH inmediato comparado con otras causas.

**PALABRAS CLAVE:** Hepatitis aguda, Hepatitis fulminante, trasplante hepático, hepatotoxicidad.

## ***1. ABSTRACT***

**INTRODUCTION.** Severe Acute Liver Failure (IHAG) is a rare syndrome, characterized by encephalopathy, impaired coagulation, and jaundice and carry with high mortality. **OBJECTIVE** (1) To describe the epidemiological, clinical, analytical and post-transplant complications of patients undergoing hepatic transplantation (IHAG) between 1994 and 2014 at La Fe Hospital. (2) To compare baseline characteristics and post-TH evolution of the patients transplanted by the toxic cause respect other etiologies; (3) To analyze the cases of TH by IHAG secondary to toxic over time. **METHODS.** Observational and retrospective study, which included 60 patients transplanted by IHAG between 1994 and 2014 at La Fe Hospital (Valencia). The variables included were demographic characteristics (sex, age, race), etiology, analytical characteristics (GOT, GPT, bilirubin, LDH), post-transplant complications (renal failure, infections, acute and chronic rejection, hemorrhage , Biliary complications) and survival at one year and five years. **RESULTS.** From 1994 to 2014 60 transplants were performed by IHAG (2.91% of the overall, n = 2059). The viral etiology was the first cause of IHAG (33%) followed by toxic etiology (31.7%), being the main cause the paracetamol intake. The demographic characteristics were: 52% men with a mean age of 36 years (from 4 to 60 years). Analytical data: bilirubin 20.4 mg / dl, GOT 1748 IU / L, GPT 2372 IU / L, LDH 2188 IU / L, I.Quick 19%. The time between jaundice and encephalopathy was different between toxic hepatitis vs other etiologies (11 days in toxic vs. 33 non-toxic days), with a higher degree of renal failure in toxic IHAG in the immediate post-HT (50% vs 22 %). Survival at 1 year and 5 years was lower in the toxic IHAG (without statistically significant differences). The percentage of TH by toxic has increased over time: 5% (1994-2003) and 26.7% (2004-2014). **CONCLUSIONS.** The main indication for HT by IHAG was viral hepatitis followed by toxic hepatitis. Over time, the indication of TH by IHAG secondary to toxic hepatitis has increased. In toxic IHAG, the time between jaundice and encephalopathy was lower than in other etiologies and a higher percentage of renal failure was found in immediate post-HT compared to other causes.

**KEYWORDS:** Acute liver failure, Fulminant hepatitis, Living donor liver transplantation, hepatotoxicity.

## **2. ABREVIATURAS**

- IHAG: Insuficiencia hepática aguda grave.
- FHF: Fallo hepático fulminante.
- TH: Trasplante hepático
- DM: diabetes mellitus.
- HTA: hipertensión arterial.
- VHA: Virus hepatitis A.
- VHB: Virus hepatitis B.
- VHC: Virus hepatitis C.
- CMV: Citomegalovirus.
- ANA: Anticuerpos antinucleares.
- ANCA: Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos.
- AMA: Anticuerpos antimitocondriales.
- Anti-LKM: anticuerpos antimicrosomales.
- IgA: inmunoglobulina A.
- IgG: inmunoglobulina G.
- IgM: inmunoglobulina M.

### **3. CUERPO DEL TRABAJO**

#### **3.1. INTRODUCCIÓN**

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) o fallo hepático fulminante es un síndrome potencialmente reversible pero con una mortalidad muy elevada que aparece en una persona sin hepatopatía de base <sup>1</sup>. Es imprescindible para diagnosticar la IHAG la ausencia de enfermedad hepática previa junto con determinados signos determinantes de insuficiencia hepática grave como una tasa de protrombina inferior al 40% y la presencia de encefalopatía hepática.

La etiología varía dependiendo de factores como la localización geográfica y la edad del paciente. La IHAG puede estar causada por una variedad de fármacos, toxinas, virus, otras causas sin determinar... La etiología viral es una de las más frecuentes, siendo el VHB el que representa entre el 30-60 % (hasta 1% de las hepatitis agudas B evolucionan a IHAG) de todas las etiologías virales. Le sigue el VHA que representa hasta el 6 % de las IHAG (de todas las hepatitis agudas por Virus A sólo el 0.01% requieren trasplante urgente). La hepatitis aguda E aparece sobre todo en los países con alta endemia como la India, sudeste Asiático... Otros virus que hay que tener en cuenta en el diagnóstico diferencial, aunque la prevalencia de los mismos sea menor, son los virus de la familia de los herpes (Epstein-Barr, CMV, herpes simple...) y el VHC<sup>1</sup>.

Una de las causas más importantes de IHAG es la que acontece en relación a la toma de tóxicos. Los fármacos han alcanzado el primer puesto como causa de fallo hepático fulminante tanto en Estados Unidos como en Europa. Un estudio prospectivo multicéntrico del grupo cooperativo Acute Liver Failure Study Group (ALFSG) valorando los ingresos consecutivos de pacientes con fracaso hepático agudo en 17 hospitales de Estados Unidos, señala los medicamentos (incluyendo los casos de intoxicación por paracetamol: 39%) como la causa más frecuente de fallo hepático agudo, superando incluso a las producidas por los virus de hepatitis A y B <sup>2</sup>. El porcentaje de casos de fallo hepático fulminante secundario a hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico varía de un 7% a un 16% según estudios realizados en distintos países<sup>3-7</sup> y, hasta en un 15 % de las IHAG se deben a causa medicamentosa. Por regla general, los fármacos que producen necrosis celular son los que habitualmente originan IHAG; en cambio, los fármacos que inducen colestasis rara vez producen esta complicación. La lesión hepática puede estar relacionada con la dosis o ser una reacción idiosincrásica. La

mayoría de los estudios reflejan la sobredosificación de paracetamol como la principal causa de hepatitis fulminante en Estados Unidos, Reino Unido y otros países europeos <sup>8,9</sup>. Aunque en la mayoría de los casos la ingesta de paracetamol es con intención autolítica, hasta en un 30 % de los casos el tratamiento era con fines terapéuticos. Normalmente esto se produce cuando la dosis de paracetamol excede a la capacidad de glucoronoconjugación, que suele ser mayor de 10 g al día. Sin embargo, en algunas circunstancias especiales (como el uso concomitante de fármacos inductores enzimáticos como la fenitoína o con la ingesta de alcohol) con sólo 4-8 g al día es suficiente para producir esta afectación hepática. Uno de los fármacos más implicados es la isoniacida (sobre todo asociándose a la rifampicina) representando una de las causas de las causas más frecuentes de IHAG. Otros fármacos implicados son los antidepresivos, los AINEs y el halotano.

Otros tóxicos no relacionados con los medicamentos son: diversas setas tóxicas (sobre todo la amanita phalloides que producen IHAG en un 90%), hierbas medicinales (como productos de herboristería), cocaína (secundario a un espasmo vascular)...

Otras posibles etiologías de la IHAG son la necrosis isquémica, así como también el Budd-Chiari, la esteatosis aguda del embarazo, las enfermedades neoplásicas, el síndrome de Reye (en niños...), etc.

Pese a una búsqueda detallada de la etiología del cuadro de IHAG, en más del 30% de los casos no es posible identificar causa, y se catalogan como IHAG de causa indeterminada<sup>10</sup>.

Dependiendo del tiempo entre la aparición de la ictericia y la detección de la encefalopatía hepática se ha clasificado a la IHAG en diferentes tipos desde el punto de vista temporal. Inicialmente, Bernuau et al. <sup>11</sup> propusieron el término fallo hepático fulminante para los casos en que la encefalopatía se desarrollaba en las dos semanas de aparición de la ictericia, y fallo hepático subfulminante si se presentaba entre las dos semanas y los tres meses. Posteriormente, O'Grady et al. <sup>12</sup> clasificaron el fallo hepático agudo también según el intervalo desde la aparición entre la ictericia hasta la encefalopatía hepática, determinándose tres etapas: insuficiencia hepática hiperaguda (siete días), aguda (entre 8 y 28 días) y subaguda (entre 29 días y 12 semanas).

Las manifestaciones clínicas incluyen alteración en la coagulación, ictericia, encefalopatía hepática y, en algunos casos, en fracaso multiorgánico. Es importante definir esta entidad en pacientes sin hepatopatía previa y diferenciarla del fallo hepático agudo sobre crónico que se daría en pacientes con patología hepática previa.

Rara vez es necesario confirmar el diagnóstico con una biopsia hepática, además, por lo general, no resulta útil para el pronóstico o para la evaluación del manejo clínico.

Con medidas convencionales la mortalidad es superior a un 80 % (aunque el trasplante urgente ha modificado este grave pronóstico). Por ello, estos pacientes con IHAG deben ser trasladados sin dilación a un centro que disponga de una Unidad de trasplante hepático y ser ingresados en UCI

Con respecto al pronóstico, diversas características como las edades extremas, la afectación tóxica de forma idiosincrásica, la insuficiencia hepática subaguda, la encefalopatía grado III-IV, las cifras de bilirrubina > 18 mg/dl y la creatinina > 3.4 mg/dl tienen peor pronóstico. A nivel internacional existen varios criterios estandarizados, como los de Kings's College y de Clichy para decidir, según unos ítems, qué paciente con IHAG son subsidiarios de trasplante urgente (código "O") (ver anexo 2).

### **3.2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO**

La IHAG es una entidad grave con pronóstico muy pobre y la IHAG secundaria a tóxicos supone una de principales etiologías de esta entidad. La toxicidad hepática por productos farmacológicos o productos de herbolario son un problema de salud pública importante cuya incidencia está aumentando debido a la introducción en el mercado de nuevos productos farmacológicos, a la polimedición y al aumento de la esperanza de vida de la población general. Es más, la hepatotoxicidad es una de las causas más frecuentes de retirada de fármacos del mercado, restricción de indicaciones y constituye una causa frecuente de muerte inducida por medicamentos <sup>13</sup>.

El desconocimiento de la incidencia real de esta patología es debido a varias causas <sup>14-16</sup>: la mayoría de los datos disponibles hoy día son de naturaleza retrospectiva y derivan de las observaciones de casos aislados o de series publicadas en la literatura y hay que tener en cuenta que al no disponer de marcadores específicos de hepatotoxicidad, obtener un diagnóstico etiológico de certeza puede llegar a ser sumamente difícil.

No existen estudios sobre las características basales, forma de presentación así como la evolución a largo plazo de los pacientes con TH debido a hepatotoxicidad. Los datos disponibles corresponden a la mortalidad post-trasplante que es del 9,2% con una supervivencia a las 3 semanas del 90 % en los casos de intoxicación por paracetamol y del 53 % para el resto de medicamentos.

La importancia de este estudio se basa principalmente en la gravedad de esta patología, en la que, sin trasplante urgente, la mortalidad es cercana al 100 %. Identificar las características más frecuentes de estos pacientes así como los tóxicos implicados permitirá conocer más a fondo esta entidad frecuente en pacientes relativamente jóvenes, así como ayudarnos a predecir, según estas características si hay alguna relación con el pronóstico postrasplante.

### **3.3. HIPÓTESIS**

Describir las características basales y la evolución post-TH de los pacientes con IHAG secundaria a productos tóxicos.

### **3.4 OBJETIVOS**

#### **- OBJETIVO PRINCIPAL.**

Describir las características epidemiológicas, clínicas, analíticas y complicaciones postrasplante de todos los pacientes trasplantados por IHAG (tanto tóxica como no tóxica) durante el período 1994-2014.

#### **- OBJETIVOS SECUNDARIOS.**

\* Determinar el porcentaje de hepatitis fulminante de causa tóxica con respecto al resto de etiologías.

\* Identificar el porcentaje de los tóxicos más implicados en esta entidad así como su evolución en el tiempo

\* Comparar las características basales, clínicas, analíticas y complicaciones postrasplante entre los pacientes con IHAG por causa tóxica frente a otras etiologías

\* Comparar la supervivencia tras el trasplante hepático entre la IHAG de causa tóxica y otras etiologías.

### **3.5. METODOLOGÍA**

#### **3.5.1. DISEÑO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo en el que se han incluido todos los pacientes con TH por IHAG (n=60) tanto de causa tóxica como por otras etiologías, en el hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia) entre 1994-2014. Se han analizado de las características basales, analíticas, clínicas así como las complicaciones postrasplante de los pacientes con IHAG que se han trasplantado en nuestro centro. Se han comparado dichas características tanto en los pacientes con IHAG tóxica como por otras etiologías.

-El diagnóstico de la IHAG se basó en la presencia de deterioro analítico del tiempo de coagulación, determinado por índice de protrombina < 40 % junto con aparición de encefalopatía (bien sea grado I: confusión y letargo, II: aparición de asterixis, III: estupor, IV: coma y necesidad de intubación). Para establecer el criterio de IHAG los pacientes no debían tener hepatopatía previa y el tiempo de instauración entre la aparición de la ictericia y la encefalopatía debía ser menor de 12 semanas.

-Una vez establecido el diagnóstico sindrómico, en todos los pacientes se realizó una búsqueda detallada de la posible etiología del cuadro de IHAG además de una anamnesis cuidadosa (tanto al paciente como a los familiares). A nivel analítico, además de un estudio amplio bioquímico (incluida glucemia basal, función renal, pruebas de función hepática, metabolismo de hierro, iones y equilibrio ácido-base), hemograma y coagulación (incluido tiempo de protombina, índice de Quick, tiempo de tromboplastina parcial activada) se solicitó un estudio amplio serológico para descartar causa viral: Virus herpes zóster, herpes simple, Epstein- Barr, CMV, hepatitis A,B, C y E. La enfermedad de Wilson con presentación en forma de IHAG se descartó mediante la determinación del cobre en orina y niveles de ceruloplasmina. Se descartó hepatitis autoinmune mediante anticuerpos ANA, ANCA, AMA, anti-LKM, ASCA así como proteinograma (determinación de IgA, IgG e IgM). A todos los pacientes se realizó ecografía doppler abdominal; tanto para valorar consecuencias de la propia insuficiencia hepática (como ascitis) así como también, para valorar causas vasculares que hayan

producido la hepatopatía (como el síndrome de Budd - Chiari caracterizado por una estenosis/trombosis de las venas suprahepáticas). A todos los pacientes, independientemente de la etiología sospechada, se iniciaba tratamiento de soporte similar, incluido el tratamiento de perfusión con N-Acetilcisteína.

-Los criterios diagnósticos utilizados para definir el cuadro de IHAG de origen tóxico se basaron en un cuadro clínico y analítico compatible, una relación cronológica acorde con la toma del fármaco o producto tóxico, la exclusión de otras causas, el potencial hepatotóxico conocido del fármaco/s y el uso de escalas diagnósticas de causalidad (COIMS/RUCAM, ver anexo 1).

### **3.5.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

#### **- CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión que debían de cumplir los pacientes serían:

- 1. Pacientes sin patología hepática de base conocida
- 2 . Debían de cumplir las características definitorias de IHAG:

**- 3.5.2.1. Criterios clínicos:** aparición de encefalopatía hepática (EH), definida como el conjunto de manifestaciones neuropsiquiátricas objetivadas en pacientes con presencia de insuficiencia hepatocelular. La encefalopatía se clasifica en:

\* EH grado 1: incluye confusión leve, euforia o depresión, nivel de atención disminuido, bradipsiquia o alteración del sueño. La asterixis o flapping está ausente o es episódica

\* EH grado 2: el paciente presenta somnolencia, letargia, desorientación temporal, comportamiento inapropiado, alteraciones de la memoria, disartria y flapping

\* EH grado 3: se pasa a un estado de confusión marcada, estupor con respuesta a estímulos verbales y dolorosos, desorientación temporo-espacial, incapacidad para realizar tareas mentales, agresividad, clonus, hiperreflexia, Babinski e incontinencia esfinteriana. El flapping se hace más evidente

\* EH grado 4: el paciente se encuentra en coma; presenta hiporreflexia, hipotonía, y el flapping o asterixis desaparece.

- **3.5.2.2. Criterios analíticos:** establecidos mediante tiempo protrombina  $< \geq 40 \%$  o INR  $> 1.5$ .

- **3.5.2.3. Criterios temporales:** basada en el intervalo de tiempo entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía (introducida por O'Grady y colaboradores en el Hospital King's College en 1993).

\* Insuficiencia hepática hiperaguda: intervalo menor a siete días.

\* Insuficiencia hepática aguda: intervalo de ocho a 28 días.

\* Insuficiencia hepática subaguda: intervalo entre 29 y 90 días<sup>11</sup>.

#### - CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

\* Pacientes con hepatopatía previa ya conocida.

\* Pacientes con IHAG de más de tres meses de evolución.

\* Pacientes con patología psiquiátrica grave ya conocida que contraindique el trasplante.

#### 3.5.3. VARIABLES

Las variables estudiadas han sido las características basales, analíticas, clínicas y las complicaciones postrasplante.

- En cuanto a las **características basales** de los pacientes con IHAG se han determinado: el sexo (varón o mujer); la edad media; la raza predominante (europea, africana, asiática, de América del norte o latinoamericana), la etiología (viral, autoinmune, indeterminada o tóxica) y las comorbilidades previas a la IHAG. Las comorbilidades analizadas han sido la **diabetes mellitus** (entendida como glucemia mayor de 126 mg/dl en ayunas o necesidad de tratamiento antidiabético bien con antidiabéticos orales o con insulina), la **hipertensión arterial** (entendida como cifras de tensión arterial mayor de 140/90 mmHg en pacientes no diabéticos o mayor de 130/90 en pacientes diabéticos) y la **dislipemia** (entendida como colesterol total mayor de 250 mg/dl, LDL mayor de 130 mg/dl o triglicéridos mayor de 200 mg/dl).

- En cuanto a las **características analíticas** se han estudiado los valores medios de bilirrubina total, GOT, GPT, GGT, Fosfatasa alcalina, LDH, leucocitos, hemoglobina, fibrinógeno, índice de Quick y tiempo de tromboplastina parcial activada previos al trasplante. Así mismo, también se han determinado los pacientes con insuficiencia renal entendida como valores de creatinina mayores de 1.5 mg/dl así como la necesidad de diálisis previo al trasplante.

- Con respecto a las **características clínicas** de la insuficiencia hepática aguda se ha analizado el grado de encefalopatía, clasificada en 1-2 ó 3-4 (ya descrita previamente, según la gravedad de la misma), la presencia de ascitis previa al trasplante (determinada mediante ecografía doppler abdominal) y el tipo de presentación de la insuficiencia hepática aguda (como hiperaguda, aguda o subaguda)

Tras el trasplante hepático se ha analizado la **supervivencia tras el trasplante** así como las **complicaciones del postrasplante**. Estas complicaciones se han dividido en inmediatas (ocurridas en los primeros tres meses después de la intervención) o tardías (a partir del tercer mes del trasplante):

\* **Complicaciones inmediatas** (primeros tres meses): insuficiencia renal aguda (creatinina mayor de 1.5 mg/dl), necesidad de diálisis, complicaciones neurológicas (crisis epilépticas, neurotoxicidad, alteraciones de la conciencia, alteraciones cerebrovasculares...), infecciones, hemorragia (bien en forma de hemorragia digestiva alta o baja o bien en forma de hemoperitoneo) o complicaciones biliares (como estenosis de la vía biliar, necrosis de la vía biliar secundaria a trombosis de la arteria hepática...).

\* **Complicaciones tardías** (a partir del tercer mes): Complicaciones metabólicas: hipertensión arterial, diabetes mellitus o dislipemia y complicaciones del injerto como aparición de rechazo celular agudo (definido como un deterioro de las pruebas de función hepática debido a un ataque inmune por linfocitos TCD4+ y CD8+ frente a los antígenos HLA de las células del injerto diagnosticado biopsia hepática) y rechazo crónico (mecanismo tanto humoral como citotóxico en el que se produce una destrucción progresiva de los ductos biliares interlobulillares y septales en la biopsia hepática). Otra variable analizada ha sido pérdida del injerto (entendida como la

necesidad de un trasplante hepático o el éxito del paciente).

#### ***3.5.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO***

Se ha realizado un muestreo consecutivo, no probabilístico, en el que se han incluido 60 pacientes con esta patología tras los criterios de inclusión y exclusión, previamente descritos, entre los años 1994-2014. Todos los datos han sido recogidos de las historias clínicas informatizadas a través del programa Orion clinic así como de las historias en papel.

Se han analizado los datos con el programa estadístico SPSS 2.0. Las variables categóricas se han analizado mediante número absoluto y porcentaje y las variables cuantitativas en medias. Se ha realizado test de Student para variables cuantitativas, Chi-cuadrado para variables cualitativas y logRank Kaplan Meier para valorar la supervivencia .

#### ***3.5.5. DIFICULTADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO***

Las desventajas de este tipo de estudio retrospectivo es la aparición de un mayor número de sesgos que en los estudios prospectivos.

Otra desventaja de nuestro estudio es el tamaño muestral pequeño (60 pacientes) y la imposibilidad de obtener los resultados analíticos del Factor V en las historias clínicas para poder obtener la clasificación de Clichy (clasificación para poder incluir al paciente en código "O" para trasplante). Es importante considerar que el pronóstico del trasplante hepático ha mejorado a lo largo de los años desde los primeros trasplantes en 1994 hasta los últimos en 2014 (posiblemente por mejoría con respecto a la técnica quirúrgica, al avance en los tratamientos inmunosupresores, etc).

#### ***3.5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS***

El estudio ha sido enviado al comité de ética en Investigación sanitaria del hospital La Fe para su aprobación. Los datos obtenidos de los pacientes fueron anónimos y cumplieron la confidencialidad de acuerdo a la ley de protección de datos.

### **3.6. RESULTADOS**

Desde 1994 hasta 2014 se han realizado 60 trasplantes por IHAG, siendo el número total de trasplante en estos 20 años de 2059, lo que supone un 2.91 % del total.

#### ***3.6.1 Características basales de IHAG y evolución post-TH.***

En cuanto a las características basales de los pacientes con esta entidad, la mayoría de ellos eran de raza europea, un 81.7 % (n=49), con discreto predominio de hombres (52%, n=31) (Tabla 1). La causa más frecuente de IHAG fue viral (tanto VHE, VHB y VHA) en un 33.3 % (n=20) seguido por la etiología tóxica, 31.7 % (n=19) (Figura 1).

En cuanto a la gravedad de la encefalopatía, la mayoría de ellos se manifestaron con encefalopatía grado 4, 37.3 % (n=22), entendida como estado de coma y, una minoría de pacientes, con encefalopatía grado 1 (Tabla 1).

En cuanto a la definición temporal de la IHAG, la mayoría de los pacientes se presentaron con hepatitis aguda (41.7 %, n=25), y en menor medida, con hepatitis subaguda (13.3 %, n=8) (Figura 2).

Como complicaciones previas al trasplante, un 58 % (n=35) de los pacientes no presentaron ascitis (diagnosticada mediante ecografía abdominal o exploración abdominal).

Analíticamente, en el momento de ser incluidos en código "0", los pacientes presentaron los siguientes valores: bilirrubina: 20.4 mg/dl; GOT, 1748 UI/L; GPT, 2372 UI/L; LDH, 2188 UI/L; creatinina, 2.16 mg/dl (con necesidad de diálisis en un 15.5 %); fibrinógeno, 160 mg/dl; hemoglobina, 11 g/dl; leucocitos 9372c/mm<sup>3</sup>; tiempo de tromboplastina parcial activada, 92.5 segundos; tiempo de protrombina, 73.9 segundos e índice de Quick, 16%.

Como complicaciones post-trasplante, la complicación más frecuente en el trasplante inmediato (en los primeros tres meses del trasplante), fueron las infecciones, con un 57.6 % (n=35), y en el post-trasplante tardío (a partir del tercer mes), la complicación más frecuente fue la hipertensión en un 35.6 % (n=21) (Figura 3).

### ***3.6.2. Tóxicos implicados en la IHAG tóxica***

Los tóxicos más implicados en producir el fallo hepático fulminante ha sido el paracetamol, ocasionando el 37 % (n=7) de la IHAG por tóxicos, seguido de otros fármacos (como hierro, valproato, disulfiram, isoniacida) en un 21 % (n=4). Los productos de herboristeria ocupan el tercer lugar como etiología de IHAG tóxica en nuestro centro (Figura 4).

A lo largo de los años se ha visto un creciente aumento de la IHAG de causa tóxica respecto a otras etiologías. En la segunda década de nuestro estudio (2003-2014) los casos por IHAG tóxica han aumentado más de cinco veces con respecto a la primera década; a diferencia de la IHAG no tóxica que se ha mantenido estable a lo largo del tiempo. (Figura 5).

### ***3.6.3. Comparación entre IHAG tóxica y no tóxica.***

#### ***3.6.3.1. Características basales.***

En cuanto a las características basales, en los pacientes con IHAG tóxica la forma de presentación más frecuente fue la hepatitis hiperaguda (aparición de encefalopatía en menos de siete días), y en el caso de la IHAG no tóxica la forma de presentación fue aguda, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, la media de días entre que aparece la ictericia y se desarrolla la encefalopatía fue de 11 días en la IHAG tóxica vs 30 días en la IHAG no tóxica, con una  $p=0.026$ . En ambas entidades el grado de encefalopatía más frecuente fue de grado 4 (Tabla 2).

#### ***3.6.3.2. Evolución pre-trasplante***

En cuanto a las complicaciones previas al trasplante se analizaron la ascitis, las complicaciones respiratorias y la necesidad de diálisis, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas. La IHAG tóxica presentaba analíticamente mayores valores de enzimas de citolisis (GOT, GPT, LDH) con respecto a otras etiologías, aunque sin encontrar diferencias significativas (Tabla 3).

### ***3.6.3.3. Evolución post-trasplante***

En el postrasplante inmediato (en los primeros tres meses tras el trasplante), se observó que los pacientes con IHAG tóxica presentaban más insuficiencia renal (entendida como creatinina > 1.5 g/dl) que la IHAG por otras etiologías (50 % vs 22 %),  $p=0.031$ , sin encontrar diferencias en el resto de complicaciones.

En el postrasplante tardío, no se encontraron diferencias entre ambas entidades (Tabla 4).

### ***3.6.3.4. Supervivencia de ambas etiologías***

Al año del trasplante, en la IHAG tóxica la supervivencia fue de 73.7 % frente a la supervivencia en la IHAG no tóxica que fue de 75.5 %. A los 5 años del trasplante hepático, en los pacientes trasplantados por IHAG tóxica fue de 61.2 %, mientras que en los pacientes con IHAG no tóxica, la supervivencia fue de 72.9 %. La media de supervivencia en los pacientes con IHAG tóxica fue de 3683 días (aproximadamente 10 años) frente a la media de supervivencia en la IHAG no tóxica, que fue de 4673 (13 años). Los datos obtenidos se han obtenido mediante log Rank, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.17$ ). (Figura 6).

## **3.7. DISCUSIÓN**

La IHAG es una entidad relativamente infrecuente pero con una alta tasa de mortalidad, por lo que es imprescindible derivar a los pacientes con esta entidad a un hospital de referencia para trasplante hepático. Es importante conocer la magnitud de este problema ya que, además de la alta tasa de mortalidad en estos pacientes, esta entidad se produce en gente joven (en nuestra serie, la edad media fue de 36 años).

La dificultad mayor en el manejo de estos pacientes es decidir qué pacientes se incluyen en código "O" para trasplante urgente, debido a la incertidumbre sobre en qué pacientes se podría producir una mejoría espontánea sin requerir el trasplante. Para ello, se han utilizado varios criterios, ampliamente utilizados, para facilitar la decisión. Uno de ellos es el criterio King's College que clasifica la gravedad de los pacientes según la entidad si es secundaria a la ingesta de paracetamol o no (ver anexo 2).

En nuestro estudio, aunque no en todos los pacientes se cumplieron los criterios de King's College, en la mayoría de ellos prevaleció la clínica de encefalopatía para decidir si se incluía al paciente en código "0".

La etiología varía ampliamente según el área geográfica; por ejemplo, en los países anglosajones la causa más frecuente es la secundaria a paracetamol; mientras que en España la causa más frecuente es la viral (sobre todo por VHB) <sup>17</sup>. Este valor coincide con nuestro estudio, en el que se ha visto que la causa más frecuente de IHAG es la causada por virus, seguido muy de cerca por la etiología tóxica.

De todos los tóxicos relacionados con la IHAG, la causa más frecuente en nuestro centro es el paracetamol, seguido muy de cerca por otros fármacos como el disulfiram, valproato, sulfato ferroso, isoniacida... sin olvidar otros tratamientos como los AINEs y productos de herboristería. Este valor difiere con respecto a uno de los estudios españoles más importantes (de Angels *Escorsell y colaboradores, 2007*) que demostraron que la causa más frecuente de IHAG por tóxicos en España era secundaria a los fármacos antituberculosos (en ese estudio, sólo el paracetamol causaba el 2.5% de las IHAG)<sup>18</sup>.

Entre los hallazgos relevantes de nuestro trabajo cabe mencionar que, a lo largo de estos veinte años en los que se ha analizado el estudio, la etiología no tóxica (viral, autoinmune...) se ha mantenido estable y sin cambios a diferencia de la hepatitis fulminante de causa tóxica en la que se ha visto un crecimiento significativo en la última década (1994-2014) con una incidencia casi cinco veces superior a la ocurrida en los primeros años.

En los últimos años se ha apreciado en las sociedades occidentales un incremento de la ingesta de productos de herboristería para distintos fines, como producto adelgazante en dietas, para alivio de síntomas como meteorismo, estreñimiento etc, sin un control estricto por las sociedades internacionales de productos sanitarios (FDA, EMEA). Este consumo de estos productos, la mayoría de veces tomado como auto-prescripción por parte de los pacientes, se ha relacionado en ocasiones con aparición de hepatitis agudas que pueden derivar en IHAG con necesidad de trasplante. En nuestro estudio, en los últimos veinte años, tres casos de IHAG secundaria a la toma de productos de herboristería se produjeron en los años 2011, 2012 y 2014. Así mismo, en muchas ocasiones es difícil saber si el paciente ingiere este tipo de productos por

desconocimiento de la relevancia de estos tratamientos, por lo que una anamnesis detallada dirigida a la búsqueda de estos productos será de suma importancia.

En la mayoría de las series descritas, a pesar del estudio exhaustivo para encontrar la etiología, hasta en un 25 % de los casos no se llegó a encontrar la causa (datos similares con la bibliografía publicada).

Según la literatura, la forma de presentación de la encefalopatía en forma hiperaguda presenta mejores resultados en cuanto a supervivencia que la forma subaguda. Sin embargo, en nuestro estudio, aunque sí que hubo diferencias en cuanto a los días de aparición de la encefalopatía, no hubo diferencias en cuanto a mortalidad entre la presentación de hepatitis hiperaguda respecto a la hepatitis subaguda. Así mismo, el grado de encefalopatía en el momento del TH no se relacionó con la mortalidad en nuestra serie (los pacientes con encefalopatía grado 4 presentaron el mismo porcentaje de éxitos que los pacientes con encefalopatía Grado 2 (40,9 % y 42.9 %, respectivamente). Tampoco encontramos un peor pronóstico en aquellos pacientes con valores de bilirrubina mayor de 18 g/dl con respecto a los que tuvieron una cifra era menor.

Al comparar ambas entidades, apenas se encontraron diferencias en el sexo de los pacientes (en la tóxica discretamente aumentada por mujeres respecto a la no tóxica pero sin encontrar diferencias significativas), y en ambos, la raza predominante fue la europea. En la etiología tóxica, la media en días entre el inicio de la ictericia y aparición de la encefalopatía fue menor (11 días en la tóxica frente a 30 días en la no tóxica), con una diferencia estadísticamente significativa sugiriendo una forma de IHAG instauración más rápida en estos pacientes.

La aparición de ascitis, diagnosticada tanto por ecografía como por exploración física fue mayor en los pacientes con IHAG no tóxica (45 % vs 31.6 %), y la necesidad de diálisis fue mayor en los pacientes con IHAG tóxica, sin embargo, en ambas complicaciones no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Analíticamente, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los valores de creatinina, GOT, GPT, Bilirrubina, hemoglobina, leucocitos, fibrinógeno e índice de Quick; sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado

mayores valores de GOT y GPT (enzimas de citolisis) en los pacientes con IHAG tóxica respecto a otras etiologías.

Entre las complicaciones inmediatas post-TH, los pacientes con IHAG de origen tóxico presentaron más insuficiencia renal post-TH que los pacientes con IHAG por otras etiologías (50 % vs 22 %), con diferencias estadísticamente significativas. El resto de complicaciones (neurológicas, infecciosas y hemorrágicas) fueron similares entre ambos grupos.

En cuanto a las complicaciones tardías como la HTA, la DM, la DL, el rechazo celular agudo, el rechazo crónico, la supervivencia y la pérdida del injerto, no encontramos diferencias entre ambas etiologías.

Al comparar la supervivencia acumulada entre ambas entidades al año del trasplante observamos una discreta menor supervivencia en los pacientes con IHAG tóxica frente a la no tóxica (73.7 % vs 75.5 %). Dicha diferencia fue algo mayor a los 5 años, (61.2 % vs 72.9 %), aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Estos resultados concuerdan con los datos de la literatura que reflejan que la supervivencia es menor en los pacientes con IHAG por reacción idiosincrásica a tóxicos con respecto a otras etiologías, como la viral y la etiología indeterminada <sup>19</sup>.

### **3.8. CONCLUSIONES**

Como conclusiones de nuestro estudio podemos decir que:

- La IHAG es una entidad que se produce, generalmente, en gente joven (una media de 36 años y sin comorbilidades de base) con una alta tasa de mortalidad si no se realiza trasplante urgente.
- La causa más frecuente de IHAG en nuestro estudio fue la etiología viral, seguida muy de cerca por la etiología tóxica; sin embargo, hasta en un 25 % de los casos no se llega a encontrar la etiología a pesar de un estudio exhaustivo. En la mayoría de las ocasiones los pacientes presentaron encefalopatía grado 3-4 previo al trasplante.
- La IHAG secundaria a tóxicos ha aumentado a lo largo de los años. En los últimos diez años la incidencia de la IHAG tóxica es casi cinco veces mayor que en los primeros diez años analizados a diferencia de la IHAG no tóxica en la que se ha mantenido estable a lo largo de tiempo. Mención especial merecen los productos de herboristería que han

causado tres casos de IHAG de causa tóxica en los últimos diez años, sin haber ocasionado ningún episodio en los años anteriores por lo que la realización de una anamnesis cuidadosa, tanto a los pacientes como a los familiares con IHAG, para poder determinar cualquier producto de herboristería potencialmente implicado, para su puesta en conocimiento será de suma importancia.

- De todos los tóxicos implicados, el paracetamol es el más recuentemente implicado, seguido muy de cerca por otros fármacos como el disulfiram, valproato, sulfato ferroso, isoniacida, sin olvidar otros tratamientos como los AINEs y productos de herboristería.

- El tiempo de aparición entre la ictericia y la encefalopatía fue menor en los pacientes con IHAG tóxica respecto a la no tóxica (11 días vs 30 días) con diferencia estadísticamente significativa.

- Los pacientes con TH por IHAG tóxica tuvieron mayor incidencia de insuficiencia renal en el postrasplante inmediato respecto a otras etiologías. Analíticamente, no hubo diferencias estadísticamente significativas pero sí se observó que los pacientes con IHAG presentaban más enzimas de citolisis que los pacientes con otras etiologías.

- Tanto al año como a los cinco años los pacientes con IHAG tóxica presentan menor supervivencia respecto a otras etiologías, siendo mayor esta diferencia a los 5 años (aun sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas). Se requieren más estudios con un mayor tamaño muestral para confirmar dichos resultados

#### **4. BIBLIOGRAFÍA**

- 1.W. Bernal, et. al J. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *Hepatology* 2013; 59: 74-80.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Int Med.* 2002;137:947-54.
3. Isai H, Sheil AG, McCaughan GW, Thompson JF, Dorney SF, Dolan PM, et al. Fulminant hepatic failure and liver transplantation. *Transplant Proc* 1992;24:1475-1476
4. Takahashi Y, Okuda K. Fulminant and subfulminant hepatitis in Japan-- etiological considerations.*Indian J Gastroenterol* 1993;12:19-21.
5. Tibbs C, Williams R. Viral causes and management of acute liver failure. *J Hepatol* 1995;22:68-73.
6. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdley KV, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999;5:29-34.
7. Smith IDM, Simpson KJ, Garden OJ, Wigmore SJ. Non-paracetamol druginduced fulminant hepatic failure among adults in Scotland. *Eur J Hepatol Gastroenterol* 2005;17:161-167.
8. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:480-488.
- 9, O'Grady JG. Acute Liver Failure. *Postgrad Med J.* 2005;81: 148-54.
- 10.. Wei G, Bergquist A, Broomé U, Lindgren S, Wallerstedt S, Almer S, et al. Acute liver failure in Sweden: etiology and outcome. *J Intern Med.* 2007;262:393-401.
- 11.Bernuau J, Goudeau A, Poinard T, Dubois F, Lesage G, Yvonett B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology.* 1986;6:648-51.
- 12 O'Grady JC, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342:273-5.

12. Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States, and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58:108-117
13. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis* 2002;22:145-155.
14. Zimmerman HJ. The adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. 9. Larrey D. Drug-induced liver diseases. *J Hepatol* 2000; 32: 77-88.
16. Emmet B. Keefe. MD. et. al. Insuficiencia hepática aguda Emmet B. Keefe. División de Gastroenterología y Hepatología, Departamento de Medicina. Stanford University School of Medicine, Stanford.
17. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-739
18. Àngels Escorsell, et. al. Acute liver Failure in Spain: Analysis of 267 Cases. *Liver transplantation* 2007. 13: 1389-1395.
19. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Int Med.* 2002;137:947-54.

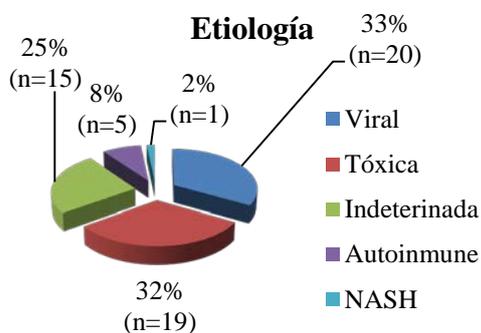
## 5. TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes con TH por IHAG.

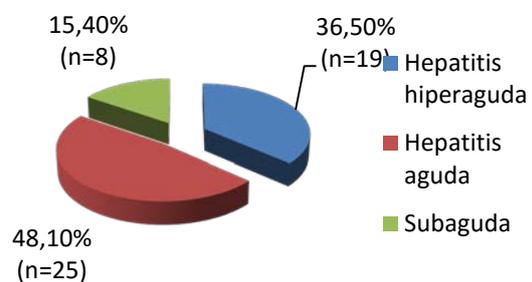
<b>Sexo</b>	
- Hombres	52 % (n=31)
- Mujeres	48 % (n=29)
<b>Edad media</b>	36 años
<b>Comorbilidades pre-TH</b>	
- HTA	13.3 % (n=8)
- DM	6.7 % (n=4)
- DL	8.3 % (n=5)
<b>Raza</b>	
- Europeos	81.7 % (n=49)
- Africanos	8.3 % (n=5)
- Latinoamericanos	5 % (n=3)
- Asiáticos	3.3 % (n=2)
- Norteamericanos	1.7 % (n=1)
<b>Complicaciones hepáticas pre-trasplante:</b>	
- Ascitis	40 % (n=24)
- Intubación respiratoria	28.3 % (n=17)
- Diálisis	15.5 % (n= 9)
<b>Grado de encefalopatía:</b>	
- Grado 4	36.7 % (n=22)
- Grado 3	30 % (n=18)
- Grado 2	23.3 % (n=14)
- Grado 1	6.7 % (n=4)
- Sin encefalopatía	1.7 % (n=1)
<b>Analítica:</b>	
- Creatinina	- 1.63 mg/dl (0.2-5.9)
- Bilirrubina total.	- 20.4 mg/dl (2.7- 47)
- GOT	- 1748 UI/L (108-6720)
- GPT	- 2372 UI/L (102-6020)

- LDH	- 2188 UI/L (318-17124)
- Hemoglobina	- 11 g/dl (7.4-16)
- Leucocitos	- 9372/mm <sup>2</sup> (3500-24800)
- Fibrinógeno	- 160 mg/dl (68-445)
- Tiempo de protrombina	- 73.9 segundos (7.4-124)
- Índice de Quick:	- 19 % (4-46)
<b>Éxito post- TH en relación a la forma de presentación:</b>	
- Hepatitis hiperaguda	31.6 % (n=6)
- Hepatitis aguda	32 % (n=8)
- Hepatitis subaguda	37.5 % (n=3)
<b>Éxito post-TH relacionado con el grado de encefalopatía</b>	
- Encefalopatía Grado I	25 % (n=1)
- Encefalopatía grado II	42.9 % (n=6)
- Encefalopatía grado III	22.2 % (n=4)
- Encefalopatía grado IV	40.9 % (n=9)
<b>Éxito post-TH relacionado bilirrubina &gt; 18 mg/dl</b>	25.7 % (n=9)
<b>Pacientes con IHAG que cumplieron los criterios de King's College</b>	43 % (n=26)

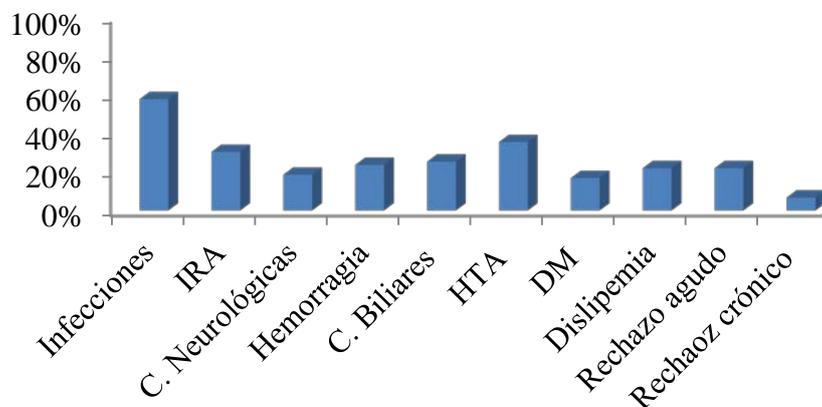
**Figura 1. Etiología IHAG**



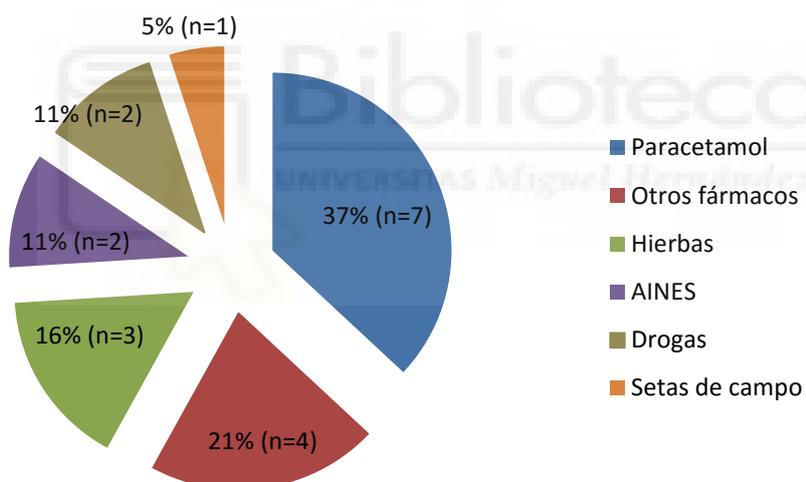
**Figura 2. Forma de presentación de la IHAG**



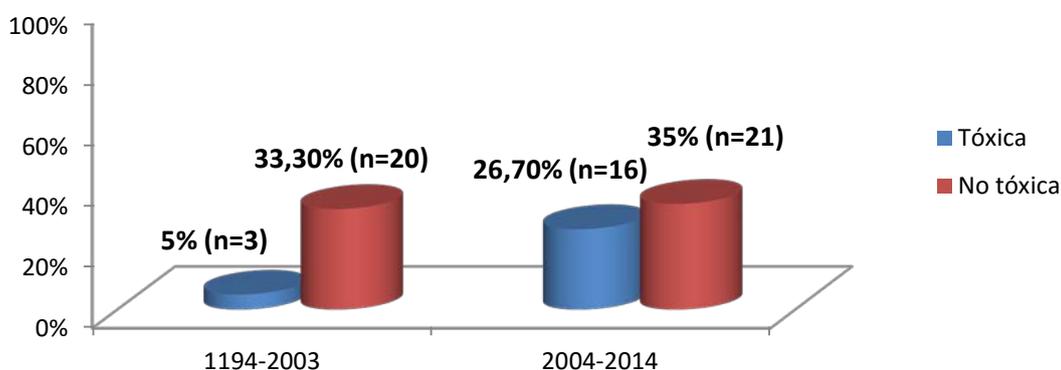
**Figura 3.** Complicaciones en el post-TH (tanto tardío como inmediato)



**Figura 4.** Tóxicos más implicados en la IHAG de etiología tóxica.



**Figura 5.** Evolución de la IHAG tóxica entre 1994-2014.



**Tabla 2.** Características basales de ambas etiologías.

	IHAG tóxica	IHAG no tóxica	p < 0.05
<b>Sexo:</b>			
- Mujeres	52.6 % (n=10)	47 % (n=19)	p=0.46
- Hombres	47.4 % (n=9)	53 % (n=22)	
<b>Raza:</b>			
- Europeos	84.2 % (n=16)	80.5 % (n=33)	p=0.13
- Latinoamericanos	10.5 % (n=2)	0 % (n=0)	
- Norteamericanos	5.3 % (n=1)	0% (n=0)	
- Africanos	0% (n=0)	12.2 % (n=5)	
- Asiático	0% (n=0)	4.9 % (n=3)	
<b>Tipo de presentación:</b>			
-Hepatitis hiperaguda	47.1 % (n=8)	31.4 % (n=11)	p=0.54
-Hepatitis aguda	41.2 % (n=7)	51.4 % (n=18)	
-Hepatitis subaguda	11.8 % (n=2)	17.1 % (n=6)	
<b>Tiempo ictericia-encefalopatía</b>	<b>11 días</b>	<b>30 días</b>	<b>p=0.026</b>
<b>Grado de encefalopatía:</b>			
- Grado 4	44.4 % (n=8)	34.1 % (n=14)	p=0.92

- Grado 3	27.8 % (n=5)	31.7 % (n=13)	
- Grado 2	22.2 % (n=4)	24.4 % (n=10)	
- Grado 1	5.6 % (n=1)	7.3 % (n=3)	
- Sin encefalopatía	0 % (n=0)	2.4%(n=1)	
<b>Comorbilidades:</b>			
- HTA	21.1 % (n=4)	9.8 % (n=4)	p=0.23
- DL	5.3 % (n=1)	9.8 % (n=4)	p=0.55
- DM	0 % (n =0)	9.8 % (n=4)	p=0.16

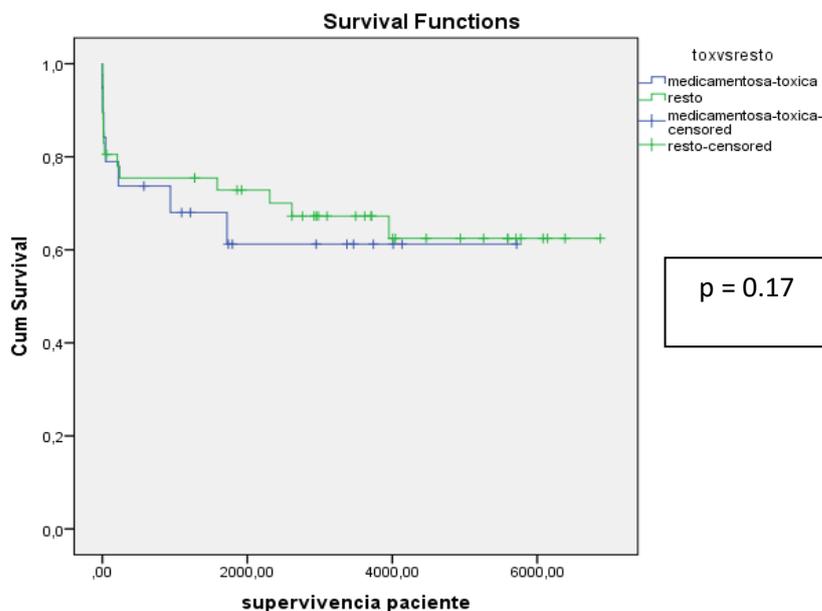
**Tabla 3.** *Características basales de ambas etiologías*

	<b>IHAG tóxica</b>	<b>IHAG no tóxica</b>	<b>p &lt; 0.05</b>
<b>Ascitis</b>	31.6 % (n=6)	45 % (n=18)	p =0.32
<b>Complicaciones respiratorias</b>	27.8 % (n=5)	30 % (n=12)	p = 0.86
<b>Diálisis</b>	26 % (n=5)	10.3 % (n=4)	p =0.137
<b>Creatinina</b>	1.30 g/dl	1.5 g/dl	p =0.85
<b>Bilirrubina</b>	24 g/dl	26 g/dl	p = 0.84
<b>GOT</b>	1844 UI/L	932 UI/L	p= 0.36
<b>GPT</b>	2884 UI/L	1731 UI/L	p = 0.32
<b>LDH</b>	2989 UI/L	1246 UI/L	p =0.55
<b>Fibrinógeno</b>	126 mg/dl	150 mg/dl	p = 0.53
<b>Hemoglobina</b>	11.6 g/dl	11.6 g/dl	p = 0.96
<b>Leucocitos</b>	10103 /mm <sup>3</sup>	11900 /mm <sup>3</sup>	p = 0.55
<b>Criterios King's College</b>	72 % (n=14)	59 % (n=24)	p = 0.33

**Tabla 4.** Complicaciones postrasplante entre ambas etiologías

COMPLICACIONES INMEDIATAS (< 3 MESES)			
	IHAG tóxica	IHAG no tóxica	p < 0.05
<b>IRA</b>	<b>50 % (n=9)</b>	<b>22 % (n=9)</b>	<b>p= 0.031</b>
<b>Complicaciones neurológicas</b>	15.8 % (n=3)	19.5 % (n=8)	p=0.73
<b>Infecciones</b>	52.6 % (n=10)	31 % (n=25)	p=0.54
<b>Hemorragia</b>	26.3 % (n=5)	24.4 % (n=10)	p=0.87
<b>Complicaciones biliares</b>	31.6 % (n=6)	24.4 % (n=10)	p=0.55
COMPLICACIONES TARDÍAS (> 3 MESES)			
<b>HTA</b>	31.6 % (n=6)	36.6 % (n=15)	p=0.7
<b>DM</b>	10.5 % (n=2)	19.5 % (n=8)	p=0.38
<b>DL</b>	10.5 % (n=2)	26.8 % (n=11)	p=0.15
<b>Rechazo celular agudo</b>	21 % (n=4)	22 % (n=9)	p=0.93
<b>Rechazo crónico</b>	5.3 % (n=1)	7.3 % (n=3)	p=0.76
<b>Supervivencia</b>	63.2 % (n=12)	65.9 % (n=27)	P=0.84
<b>Pérdida del injerto</b>	36.8 % (n=7)	36.6 % (n=15)	P=0.98

**Figura 6.** Supervivencia acumulada de los pacientes trasplantados por IHAG



## 6. ANEXOS.

### ANEXO 1. Escala RUCAM.

Tabla 2. Escala para determinar causalidad CIOMS o RUCAM.

Criterio						
Patrón enzimático	Hepatoceleular			Colestásico		
Exposición	Inicial	Subsecuente	Puntos	Inicial	Subsecuente	Puntos
Tiempo (días) desde el inicio del fármaco	5-90	1-15	+2	5-90	1-90	+2
	< 5 o > 90	> 15	+1	< 5 o > 90	> 90	+1
Tiempo (días) desde que se suspendió el fármaco	≤ 15	≤ 15	+1	≤ 30	≤ 30	+1
Curso	Diferencia entre valor máximo de ALT y límite superior normal			Diferencia entre valor máximo de FA y límite superior normal		
Posterior a suspender el fármaco	Disminución ≥ 50% en 8 días		+3	Disminución ≥ 50% en < 180 días		+2
	Disminución ≥ 50% en 30 días		+2	Disminución < 50% en < 180 días		+1
	Disminución ≥ 50% en > 30 días		0	Persistencia, incremento o no se tiene el dato		0
	Disminución < 50% en > 30 días		-2			
Factor de riesgo	Consumo positivo de etanol		+1	Consumo de etanol o embarazo positivo		+1
	Consumo negativo de etanol		0	Consumo de etanol o embarazo negativos		0
Edad	≥ 55 años		+1	≥ 55 años		+1
	< 55 años		0	< 55 años		0
Otros fármacos	Ninguno a se desconoce		0	Ninguno o se desconoce		0
	Fármaco con contribución sugestiva		-1	Fármaco con contribución sugestiva		-1
	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2	Hepatotoxina conocida con contribución sugestiva		-2
	Fármaco con evidencia de contribución (ej.: re-administración positiva)		-3	Fármaco con evidencia de contribución (ej.: re-administración positiva)		-3
Otras causas	Se descartan todos los del grupo I* y II**		+2	Se descartan todos los del grupo I* y II**		+2
	Se descartaron todos los del grupo I		+1	Se descartaron todos los del grupo I		+1
	Se descartaron 4-5 de los del grupo I		0	Se descartaron 4-5 de los del grupo I		0
	Se descartaron < 4 de los del grupo I		-2	Se descartaron < 4 de los del grupo I		-2
	Causa no-farmacológica altamente probable		-3	Causa no-farmacológica altamente probable		-3
Información previa	Reacción en la etiqueta del producto		+2	Reacción en la etiqueta del producto		+2
	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1	Reacción publicada, no en la etiqueta		+1
	Reacción desconocida		0	Reacción desconocida		0
Reinicio del fármaco	Positivo		+3	Positivo		+3
	Compatible		+1	Compatible		+1
	Negativo		-2	Negativo		-2
	No interpretable o no realizado		0	No interpretable o no realizado		0

Interpretación de la puntuación obtenida: Altamente probable > 8; Probable 6 a 8; Posible 3 a 5; Improbable 1 a 3; se excluye < 0.

CIOMS: Council for International Organizations of Medical Sciences; RUCAM: Roussel Uclaf Causality Assessment Model; ALT: alanino aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina.

\* Grupo I: infección aguda por virus hepatitis A, virus de hepatitis B, virus hepatitis C; obstrucción biliar, alcoholismo, hígado de choque.

\*\* Grupo II: infección por citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, virus de herpes simple.

TABLA I

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE

- A. *Fracaso hepático agudo grave por paracetamol*  
pH < 7,3  
o  
INR > 7,7 + creatinina > 3,5 + encefalopatía grado III-IV
- B. *Fracaso hepático agudo grave por otras causas*  
INR > 7,7  
o 3 de las siguientes  
INR > 3,85  
Bilirrubina > 17 mg/dl  
Edad > 10 años o < de 40 años  
Causa desconocida  
Secundaria a tóxicos, virus hepatitis NA-NB  
Intervalo encefalopatía-ictericia > 7 días

*Criterios de Clichy:*

**IHA con Encefalopatía + F.V < 20 % (< 30 años)**  
**< 30 % (> 30 años)**