



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

## TRABAJO FIN DE MÁSTER

# DESCRIPCIÓN DEL FALLO HEPÁTICO AGUDO EN LA PROVINCIA DE ALICANTE DESDE EL INICIO DEL PROGRAMA DE TRASPLANTE HEPÁTICO ORTOTÓPICO

ALUMNA: Ana Marco Juan, Residente de 4º año de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante.

TUTOR: Dr. José Cánovas Robles.

Curso: 2014-2015

## I ASPECTOS PRELIMINARES

### Título

*Descripción del fallo hepático agudo (FHA) en la provincia de Alicante desde el inicio del programa de trasplante hepático ortotópico (THO).*

**Autor:** Ana Marco Juan. Médico Residente de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante.

**Tutor académico:** José Cánovas Robles.

### Resumen:

*Introducción:* El fallo hepático agudo como tal, es una entidad clínica, la cual podría ser clasificada en dos subgrupos:

- 1) Insuficiencia hepática aguda: consiste en una alteración brusca y rápida de la función hepática que aparece *de novo*, es decir sin una hepatopatía previa. Es una entidad poco usual, la incidencia anual es de 1 a 6 casos por cada millón de habitantes en los países desarrollados. La mayoría de los casos, se deben a hepatitis víricas o a lesiones hepáticas inducidas por fármacos, como es el paracetamol, el cual constituye la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos. La manifestación clínica principal es la encefalopatía hepática (EH) grave.
- 2) Insuficiencia hepática aguda sobre crónica: La mayoría de los casos, suele ocurrir en pacientes con hepatopatía crónica, como puede ser la cirrosis, que presentan una alteración brusca de la función hepática por una afección precipitante, habitualmente una infección o una hemorragia por varices, con manifestaciones clínicas que consisten en signos de inflamación sistémica (fiebre, leucocitosis...), agravamiento de la ascitis, EH y alteración de la función renal [1].

Cualquiera de los dos tipos de insuficiencia hepática, independientemente de las causas y de las manifestaciones clínicas que presente el paciente, requiere de un manejo en una unidad de Cuidados Intensivos debido a la complejidad en el tratamiento, pero sobretodo en una UCI donde se disponga de programa de trasplante hepático ortotópico (THO), ya que pueden llegar a la necesidad de ser trasplantados; a su vez, mencionar también la estrecha vigilancia que precisan dichos pacientes, debido a la gran morbi-mortalidad que presentan.

*Objetivo:* Describir las causas, evolución clínica, y tratamiento realizado en los pacientes con FHA remitidos para THO en un centro de referencia provincial de nivel III.

*Métodos:* Estudio epidemiológico, observacional-descriptivo y retrospectivo, de una serie de casos, en una UCI (Unidad de Cuidados Intensivos) de 24 camas de adultos, de un hospital de nivel 3 con Unidad Hepática de referencia provincial (Hospital General Universitario de Alicante (HGUA)). Se revisan todas las historias clínicas de los pacientes remitidos y propios desde el año 2012 (Octubre), fecha en la que se inició el programa de THO en el HGUA, hasta la actualidad.

*Conclusiones:* Los pacientes que fallecen por FHA lo hacen precozmente con estancias en UCI y en planta de hospitalización menores frente a los que sobreviven. Las causas más frecuentes de exclusión de THO en los fallecidos fueron la situación de inestabilidad hemodinámica y no cumplir CKC. Solo el 15 % de los pacientes con FHA reciben THO. Este estudio es en una primera fase, que se corresponde con el estudio descriptivo realizado de la serie de casos de 14 pacientes. Actualmente, se encuentra en una segunda fase, realizándose un estudio prospectivo, con el fin de indagar en la posibilidad de encontrar alguna relación existente entre morbi-mortalidad según la etiología y gravedad del FHA, describir la mortalidad y calidad de vida de los pacientes a medio y largo plazo y correlacionar valores analíticos como la glucemia, el láctico y su aclaramiento, alteraciones en la coagulación como el tiempo de protrombina/INR,

enzimas hepáticas, bilirrubina, función renal, amonio, y hemoglobina, con la predicción de la evolución del FHA.

*Palabras clave:* fallo hepático, fallo hepático fulminante, necrosis hepática aguda, hepatitis fulminante, insuficiencia hepática, intoxicación por fármacos, trasplante hepático ortotópico.

### **Abstract**

*Introduction:* The acute liver failure as such, it is a clinical entity, which could be classified into two subgroups:

1) Acute liver failure: is a sharp and rapid deterioration of liver function that appears de novo, ie without prior liver disease. It is an unusual entity, the annual incidence of 1-6 cases per million people in developed countries. Most cases are caused by viral hepatitis or drug-induced liver injury, such as acetaminophen, which is the most common cause of acute liver failure in the United States, in half of the cases, accidental poisoning. The main clinical manifestation is severe encephalopathy.

2) Acute liver failure on chronic: Most cases usually occur in patients with chronic liver disease, such as cirrhosis, which have a sudden change of liver function by a precipitating condition, usually a viral infection , with clinical manifestations usually consist of signs of systemic inflammation (fever, leukocytosis ...), exacerbation of ascites, encephalopathy and impaired renal function.

Either of the two types of liver failure, regardless of the causes and clinical manifestations presented by the patient, requires management in an Intensive Care Unit due to the complexity of the treatment, but especially in an ICU where available Program of orthotopic liver transplantation (OLT), as they can reach the need to be transplanted, also mentioning that require close monitoring such patients, and the high morbidity and mortality they present.

*Objective:* The objective is describe the causes, clinical course, and treatment performed in patients with acute liver failure and maybe for THO in a center of reference provincial level III.

*Methods:* Retrospective observational study in an ICU (Intensive Care Unit) of 24 adult beds, provincial reference (University General Hospital of Alicante (HGUA)), all medical records of patients referred and own are reviewed since 2012, date on which the THO program was implemented until today.

*Conclusions:* Patients who die early with liver failure, do with stays in ICU and hospital plant lower compared to those who survived. The most common causes of exclusion for liver transplantation is the situation of hemodynamic instability and failing CKC. Only 15% of patients with liver failure receive liver trasplantation. This study is currently in the first phase, which corresponds to the descriptive study of case series of 14 patients. Currently, it is in a second phase, carried out a prospective study in order to investigate the possibility of finding some relationship between morbidity and mortality according to etiology and severity of the FHA, describe mortality and quality of life of patients medium and long term and correlating analytical values such as glucose, lactic and clearance, coagulation disorders, prothrombin time / INR, liver enzymes, bilirubin, renal function, ammonium, and hemoglobin, with the prediction of the evolution of the FHA.

*Keywords:* liver failure, fulminant hepatic failure, acute hepatic necrosis, fulminant hepatitis, drug intoxication, orthotopic liver transplantation.

#### **Visto bueno del tutor**

---

Tutor del Máster  
Dr. José Cánovas Robles

---

Firma de la alumna  
Ana          Marco          Juan

## ÍNDICE

### I Aspectos preliminares:

- **Resumen.....** 2
- **Visto bueno del tutor.....**4

### II Cuerpo del trabajo:

<b>1. Introducción.....</b>	<b>6</b>
<b>2. Hipótesis.....</b>	<b>20</b>
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>20</b>
<b>4. Estado de la cuestión.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Metodología</b>	
<b>5.1. Diseño.....</b>	<b>21</b>
<b>5.2. Ámbito de estudio.....</b>	<b>22</b>
<b>5.3. Sujetos.....</b>	<b>22</b>
<b>5.4. Variables a estudio.....</b>	<b>22</b>
<b>5.5. Recogida de variables.....</b>	<b>26</b>
<b>5.6. Análisis de datos.....</b>	<b>26</b>
<b>6. Dificultades y Limitaciones.....</b>	<b>28</b>
<b>7. Resultados.....</b>	<b>28</b>
<b>8. Plan de trabajo.....</b>	<b>29</b>
<b>9. Discusión y conclusiones finales.....</b>	<b>31</b>
<b>10. Aspectos éticos a tener en cuenta.....</b>	<b>31</b>
<b>11. Aplicabilidad y utilidad.....</b>	<b>32</b>
<b>III Bibliografía.....</b>	<b>33</b>
<b>III Tablas.....</b>	<b>39</b>
<b>IV Anexos.....</b>	<b>40</b>

## II CUERPO DEL TRABAJO

### Introducción.

#### Recuerdo anatómico-fisiológico del hígado:

El hígado es el órgano más voluminoso del cuerpo, representa alrededor del 2% del peso corporal total. La unidad funcional básica es el lobulillo hepático (Figura 1) que se constituye alrededor de una vena central (que drena a las venas suprahepáticas y posteriormente a la cava inferior), y contiene las placas celulares hepáticas (hepatocitos), los canalículos y conductos biliares (encargados del transporte de la bilis), las vénulas portales (que reciben sangre principalmente del tubo digestivo) y los sinusoides hepáticos (que permiten el contacto permanente de la sangre venosa con los hepatocitos).

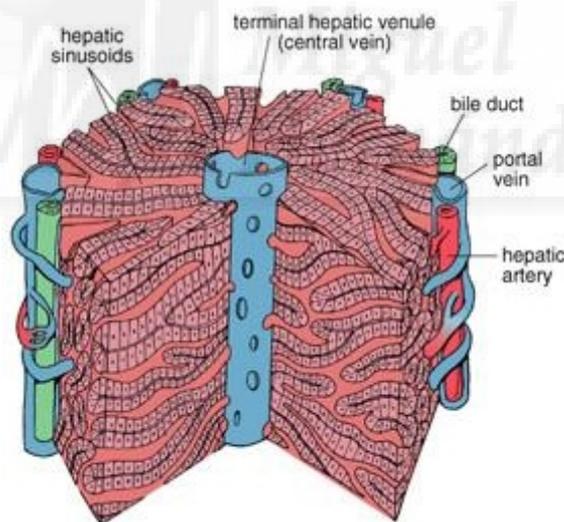


Figura 1. Lobulillo hepático.

El hígado tiene numerosas funciones destacando las metabólicas, relacionadas con los carbohidratos como la gluconeogénesis, glucogenólisis, neogluconeogénesis y glucogenogénesis; con respecto a los lípidos la síntesis de colesterol, fosfolípidos, lipoproteínas y de grasa a partir de proteínas y carbohidratos. En relación con las proteínas, la desaminación de aminoácidos, la formación de urea a partir de amonio,

síntesis de proteínas... También se encarga de la depuración de sangre a partir de las células de Kupffer y tiene un papel muy importante en la coagulación ya que sintetiza sustancias, que participan en la cascada de la coagulación como son el fibrinógeno, la protrombina (F II) y los Factores VII, IX y X. El hígado, almacena sustancias como el hierro en forma de ferritina y vitaminas (Vit A, Vit B1 y Vit B12). Se encarga de la producción de bilis y del metabolismo de fármacos y otras sustancias [3]. Cuando todas estas funciones no son correctamente realizadas, el organismo se ve sometido a una situación funcionalmente anormal. Estas situaciones en las que el hígado no puede llevar a cabo su correcto funcionamiento pueden deberse a diversas patologías, una de ellas es el Fallo Hepático Agudo (FHA). Éste está caracterizado por una destrucción celular que conlleva (objetivado en tests de laboratorio mediante analítica sanguínea) encefalopatía hepática (EH) y elevación en el tiempo de protrombina/INR. Podemos denominarlo de diferentes maneras tales como fallo hepático fulminante, necrosis hepática aguda o hepatitis fulminante. Es una entidad que sin tratamiento tiene un pronóstico ominoso y que por lo tanto el diagnóstico precoz, así como el manejo temprano es crucial por la alta morbi-mortalidad que presenta. De hecho es una entidad que debe ser manejada en Unidades de Medicina Intensiva con disponibilidad de trasplante hepático ortotópico (THO).

#### Definiciones:

Según la guía Americana para el manejo del FHA (The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) de 2011, éste se caracteriza por el desarrollo de un daño hepático agudo y grave con EH y alteración de la función hepática (INR  $\geq$  1.5) (Tabla 1), en un paciente sin cirrosis o sin patología hepática previa conocida, (ya que algunos pacientes son diagnosticados de enfermedad de Wilson, hepatitis B adquirida verticalmente o hepatitis autoinmune en el momento de la presentación del FHA) [11].

PLAQUETAS	140-150x10 <sup>3</sup> U/L
APTT RATIO	0.8-1.25
ÍNDICE DE QUICK	70-100%
INR SANGRE VENOSA	0.8-1.30
TIEMPO DE TROMBINA	15-25 segundos
TIEMPO DE TROMBINA-RATIO	0.8-1.38

Tabla 1. Valores normales de la coagulación en nuestro centro.

La diferencia entre FHA y crónico radica en el tiempo de evolución, considerándose FHA si el paciente presenta una duración de la enfermedad por un periodo inferior a 26 semanas, y FHA sobre fallo hepático crónico en pacientes con hepatitis severa alcohólica y con una duración de la enfermedad mayor a 26 semanas.

Igualmente, el FHA puede ser subcategorizado, basado en cuanto tiempo el paciente ha estado enfermo; tenemos el FHA hiperagudo con duración < 7 días, agudo de 7 a 21 días y el subagudo > 21 y < 26 días. Estas subcategorías están asociadas con el pronóstico, pero lo verdaderamente importante que lo determina, son las causas que lo han desencadenado.

Etiología: Las causas del FHA incluyen:

- Acetaminopheno (Paracetamol).
- Reacciones idiosincráticas a fármacos.
- Hepatitis víricas.
- Hepatitis alcohólica.
- Hepatitis autoinmune.
- Enfermedad de Wilson.
- Hepatopatía isquémica.
- Síndrome de Budd-Chiari
- Enfermedades veno-oclusivas.

- FHA en embarazadas/HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas, y bajo número de plaquetas).
- Enfermedades infiltrantes (cáncer de mama, carcinoma broncopulmonar microcítico, linfoma, melanoma o mieloma y metástasis).
- Hepatectomía parcial.
- Tóxicos (incluida la intoxicación por setas).
- Sepsis.
- Golpe de calor.
- Limfocitosis hemofagocítica.

Las **hepatitis virales y la inducida por fármacos**, son las causas más comunes de FHA en adultos, de hecho el Paracetamol es la causa más común en países como Australia, Dinamarca, Reino Unido y los Estados Unidos, mientras que en Asia y algunas partes de Europa la causa predominante es la hepatitis vírica. Se estima que, en general, en un 0.35% el FHA de causa viral es debido a virus hepatitis A (VHA), y de un 0.1 a un 0.5% a VHB, pero se creó que este último porcentaje podría estar infraestimado. La hepatitis por VHC no parece causa significativa de FHA por si sólo en ausencia de coinfección por VHB, lo mismo ocurre en pacientes con hepatitis virales por VHD. Con respecto a VHE se estima que de un 0.5 a 3% son causantes de FHA, pero sólo en zonas endémicas como pueden ser Rusia, Pakistán, México y la India. Otros virus probablemente causantes de FHA son virus herpes simple, virus varicela zoster, virus Epstein-Barr, adenovirus y citomegalovirus. A su vez hay que tener en cuenta que muchos pacientes con VHB inactivado y que son sometidos a terapias inmunosupresoras como tratamientos con quimioterapia o altas dosis de corticoides pueden desarrollar FHA en relación con la reactivación del VHB [6] [11] [25].

En cuanto a causas debidas a fármacos como el paracetamol y a tóxicos, la hepatotoxicidad es dosis-dependiente y raramente ocurre el FHA con dosis terapéuticas (4g por día en pacientes sin enfermedad hepática previa). Es importante conocer los niveles de paracetamol séricos y la curva evolutiva de éstos para valorar el grado de

metabolización hepática de dicho fármaco (niveles séricos de paracetamol). La mayoría de los casos de FHA por ingestión de paracetamol están en relación con intentos autolíticos. Otras causas a tener en cuenta es la ingestión de setas, la más común es la *Amanita phalloides*. Más fármacos causantes de FHA y que no son dosis-dependientes y que pueden desarrollarlo tardíamente son los anticomiciales como la fenitoína o el ácido valproico, hierbas medicinales y suplementos dietéticos.

### Clínica:

La clínica manifestada en pacientes con FHA se basa en la **EH** (Tabla 2) y otras manifestaciones como **ictericia y dolor a nivel de hipocondrio y flanco derecho**; otros síntomas menos específicos pueden ser: fatiga, letargia, anorexia, náuseas con o sin vómitos, prurito, y distensión abdominal en relación con ascitis. Es importante en relación con la EH, realizar pruebas de imagen para descartar la presencia o ausencia de edema cerebral que puede llegar a ocasionar hipertensión intracraneal y la obligación de instaurar un tratamiento más agresivo, sobre todo en pacientes con EH grado IV.

GRADO DE EH	ESTADO MENTAL	ASTERIXIS
GRADO I	Cambios en el comportamiento, confusión leve, dificultad al habla, desórdenes del sueño.	Puede haber
GRADO II	Letargia, confusión moderada.	SI
GRADO III	Estupor, lenguaje incoherente, tendencia al sueño pero se despierta con la estimulación.	SI
GRADO IV	Coma, ausencia de respuesta al dolor.	NO

Tabla 2. Grados de EH [11].

En relación con los test de laboratorio, las anormalidades típicas y que caracterizan a la afectación hepática en el FHA, a parte de la elevación del INR > 1.5, son la elevación de enzimas hepáticas, elevación de bilirrubina (Tabla 3), y disminución en el recuento de plaquetas ( $\leq 150.000/\text{mm}^3$ ).

GLUCOSA	74-106 mg/dL
UREA	16.6-48.5 mg/dL
CREATININA (Jaffé)	0.5-0.9 mg/dL
FILTRADO GLOMERULAR	Normal si >60 mL/min
SODIO	136-145 mmol/L
POTASIO	3.5-5.1 mmol/L
CALCIO	8.6-10 mg/dL
FOSFATO INORGÁNICO	2.5-4.5 mg/dL
BILIRRUBINA TOTAL	0-1.2 mg/dL
BILIRRUBINA DIRECTA	0.01-0.03 mg/dL
BILIRRUBINA INDIRECTA	0-1.2 mg/dL
TRANSAMINASA AST (GOT)	0-32 U/L
TRANSAMINASA ALT (GPT)	0-33 U/L
GAMMA GLUTAMIL TRANSPEPTIDASA (GGT)	0-40 U/L
FOSFATASA ALCALINA	35-105 U/L
MAGNESIO	1.6-2.6 mg/dL
AMONIO	0-54 umol/L

Tabla 3. Valores normales de laboratorio, de nuestro centro, en relación con la función hepática.

La normalización de las enzimas hepáticas en la analítica sanguínea, no siempre es indicativo de mejoría del FHA, ya que puede ser signo de empeoramiento debido a la pérdida masiva de los hepatocitos. Por lo que en pacientes con mejoría hepática, la bilirrubina y el tiempo de protrombina/INR disminuirán, mientras que en pacientes con empeoramiento del FHA todos los valores previamente mencionados ascenderán. La afectación renal en estos pacientes como complicación del FHA es de aproximadamente un 30-50%, mientras que la frecuencia de fallo renal en sí es del 75% sobre todo en relación con intoxicación por paracetamol. La patogénesis es desconocida aunque se cree que puede estar en relación con cambios hemodinámicos como ocurre en el síndrome hepatorenal, (SHR) en el cual ocurre una disminución importante en la tasa de filtrado glomerular (FG) con creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dl, en ausencia de tratamiento diurético, exclusión de otras causas que puedan favorecer dicha insuficiencia renal y que al administrar albúmina como expansor del volumen plasmático no se normaliza la función renal. Se han diferenciado dos tipos, SHR 1 y SHR 2, de acuerdo al tiempo de evolución del mismo; el SHR tipo 1, se caracteriza por ser rápidamente progresivo, manifestándose por el incremento hasta el doble de la creatinina sérica inicial, la cual llega a valores mayores a 2.5 mg/dL en menos de dos semanas, mientras que el SHR tipo 2, se caracteriza por ser lentamente progresivo, con cifras de creatinina entre 1.5 mg/dL a 2.5 mg/dL. Cabe mencionar que estos dos tipos no son excluyentes [2].

#### Manejo general:

El manejo general de estos pacientes es necesario realizarlo en un centro con disponibilidad de realizar THO, ya que sólo el 40% de los pacientes con FHA recuperan su funcionalidad de manera espontánea. Con frecuencia se desarrolla un Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica con disfunción múltiple de órganos, siendo necesario su tratamiento en una Unidad de Cuidados de Intensivos. Precisan de una monitorización invasiva multimodal e instaurar medidas de tratamiento muy agresivo como la intubación orotraqueal (IOT) y Terapias de Reemplazo Renal Sustitutiva (TRRS) [5]. La inserción de un sensor de Presión Intracraneal (PIC) en aquellos

pacientes con EH grado IV y signos de de edema cerebral en pruebas de imagen como es una TC craneal, se hace necesaria para el manejo de la hipertensión intracraneal con los diferentes niveles de actuación.

Es necesario la extracción de analíticas sanguíneas seriadas, con el fin de determinar si el FHA va hacia la resolución o hacia el empeoramiento del mismo. Con respecto al manejo hemodinámico, los pacientes con FHA son pacientes que con frecuencia están en situación de shock distributivo, con resistencias vasculares sistémicas disminuidas, gasto cardiaco elevado, y presiones de llenado cardiaco bajas, por lo que inicialmente la reposición de volumen en pacientes con tendencia a hipotensión arterial, se puede realizar con cristaloides ( con infusión inicial de 500 a 1000 ml en 30 minutos y posteriormente a ritmo de 20 ml/Kg) hasta conseguir tensiones arteriales medias, de al menos 75 mmHg, evitando signos de sobrecarga hídrica, como puede ser la elevación de la PVC (presión venosa central) por encima de 12 mmHg, monitorizada con un CVC (catéter venoso central, a nivel de una vena superior como puede ser la vena yugular interna o la vena subclavía), o un balance hídrico positivo. En pacientes en los que no se alcanza el objetivo de tensiones arteriales medias  $> 75$  mmHg tras la administración de cristaloides, es necesario la utilización de drogas vasoactivas como la noradrenalina intravenosa .

En pacientes con intoxicación por paracetamol o intoxicaciones mediadas por fármacos con posibilidad de ingestión de paracetamol , se emplea perfusión intravenosa de N-acetilcisteína, ya que se ha visto un beneficio importante en pacientes en los que se ha utilizado precozmente en grados I-II de EH [7] [19][24].

En el FHA por intoxicación por setas, la administración precoz de carbón activado está recomendada; terapias adicionales como la administración de sibilina y penicilina G pueden ser beneficiosas.

En hepatitis víricas la terapia antiviral puede ser beneficiosa para aquellos casos de infección por VHB, en FHA por virus herpes simple la administración de aciclovir en dosis de 5 a 10 mg/Kg cada 8h ajustado a función renal, al menos durante 7 días es un tratamiento a administrar [8]. En hepatitis autoinmunes es preciso la administración de glucocorticoides. Cuando existe deterioro en la coagulación o en pacientes anémicos, es necesario en algunas ocasiones la trasfusión de hemoderivados (concentrado de hematíes, Plasma Fresco Congelado (PFC) o plaquetas), e incluso en aquellos casos con la coagulación gravemente alterada puede ser preciso, la administración de complejo Protrombínico. En relación con el alto riesgo infeccioso, la AASLD recomienda una rutina de recogida de cultivos como hemocultivos, cultivo de orina y cultivo de esputo, al igual que radiografías de tórax ya que el foco infeccioso predominante es el respiratorio, seguido de la infección del trato urinario y en último lugar la bacteriemia, pudiendo producir empeoramiento en el nivel del grado de EH y de la función renal. De todos modos el papel de la antibioterapia profiláctica es controvertido. Estos pacientes precisan de un soporte nutricional como complemento al tratamiento de base por el alto grado de catabolismo al que están sometidos.

Los sedantes, deben ser evitados, ya que enmascaran la valoración neurológica. Por otro lado, los opioides también deben ser evitados debido a que pueden disminuir el umbral en relación con crisis convulsivas.

#### Complicaciones frecuentes:

Con respecto al manejo de las complicaciones, se han dado unas pequeñas pinceladas previamente; para completar un poco más, decir que las más importantes y frecuentes son:

- Anomalías metabólicas: basadas en alteraciones acido-metabólicas, alteraciones hidroelectrolíticas, como pueden ser la hipopotasemia, hiponatremia, hipofosfatemia, hipoglucemia (40% de los casos).

- Alteraciones neurológicas como EH, edema cerebral el cual es muy raro encontrarlo en EH grado I ó II, pero se encuentra presente del 25-35% en EH grado III y en el 75% en EH grado IV; convulsiones.
- Deterioro en la función renal, por lo que puede ser necesario, en alguno de los casos, la instauración de terapias de reemplazo renal sustitorias (TRRS) como es la UltraDiaFiltración Venovenosa Continua (UDFVVC).
- Complicaciones pulmonares como edema agudo de pulmón (EAP) e infecciones (30% de los pacientes con FHA), con necesidad de inicio de ventilación mecánica.

#### Trasplante hepático:

Es importante tener previsto todas estas situaciones que pueden llevarse a cabo y sobre todo tener en cuenta y en estrecha vigilancia aquellos pacientes que son candidatos o que pueden ser candidatos potenciales a ser sometidos a THO, ya que actualmente, y tras no obtener respuesta a tratamiento médico, es el único tratamiento en determinadas patologías hepáticas agudas como es el FHA y otras patologías hepáticas crónicas. En sus inicios, en la “era experimental”, fue utilizado como último recurso debido a la elevada mortalidad derivada del procedimiento. El éxito hoy en día está asociado con los avances de la técnica quirúrgica, el progreso de la inmunosupresión, el avance en la conservación del injerto, la técnica anestésica y los cuidados perioperatorios. Se trata de un manejo multidisciplinar que engloba los departamentos de Cirugía, Hepatología, Inmunología, Farmacología clínica, Anatomía Patológica, Anestesia y Radiología. La situación actual del THO en España ha cambiado mucho desde que se iniciara el 23 de Febrero de 1984 con la primera intervención en el Hospital Universitario de Bellvitge, de hecho, se están realizando más de 1000 THO anuales. Debido a este aumento, la principal limitación está en la escasez de órganos [12] [13] [14].

Tras la intervención es preciso el seguimiento estrecho de los pacientes, debido a las numerosas complicaciones que pueden aparecer como la derivada de la técnica quirúrgica [18].

La decisión de trasplante depende de la probabilidad de la recuperación espontánea de la función hepática y lo importante es diferenciar qué pacientes se van a beneficiar de dicho trasplante. Aquellos que reciben un trasplante hepático, la supervivencia al año se sitúa por encima del 80%. Con respecto a qué pacientes se van a beneficiar de ser trasplantados hay que tener en cuenta sus indicaciones y contraindicaciones, como la enfermedad cardiopulmonar importante o enfermedad tumoral así como prever la necesidad de que estos pacientes precisarán de tratamiento inmunosupresor.

Entre los factores a tener en cuenta para la recuperación espontánea de la función hepática se sitúan:

- Grado de EH: (grado I a II recuperación espontánea de la función hepática del 65 al 70%, grado III del 40 al 50% y grado IV < 20%).
- Pacientes < 10 años y > 40 años tienen menos probabilidades de recuperación espontánea del FHA.
- Causa del FHA (mayor probabilidad de recuperación en los pacientes con FHA debido a intoxicación por paracetamol, seguido de VHA).
- Otras variables como el tiempo de protrombina/INR no está bien establecido por el momento.

Se propusieron una serie de modelos para predecir el resultado en los pacientes con FHA e identificar cuáles de ellos se beneficiarían del THO. Entre ellos los Criterios del King's College (Figura 2) [11], son los más empleados a la hora de seleccionar pacientes para THO, además la escala MELD (Figura 3) (the Model for End-Stage Liver Disease) [16]; esta escala emplea un sistema de puntuación para medir la severidad de la enfermedad hepática crónica en el momento de la intervención. En un principio fue diseñada para valorar la supervivencia de los sujetos con hepatopatía crónica cirrótica dentro de los 3 meses tras la realización de TIPS (Transjugular intrahepatic

portosystemic shunt), pero posteriormente se observó su utilidad para priorizar a los pacientes en espera de trasplante hepático, englobando a pacientes con patología hepática aguda como crónica.

Otras escalas de predicción de la mortalidad en pacientes con FHA incluye criterios de disfunción y fallo de diferentes órganos o sistemas como es el SOFA score (the Sequential Organ Failure Assessment).

**Criterios del King's College para el trasplante hepático en FHA. Se hace distinción entre pacientes con FHA inducido por Paracetamol y el debido a otras causas.**

*FHA inducido por Paracetamol:*

- pH arterial < 7.3 (independientemente del grado de EH).
- Ó EH grado III o IV y tiempo de protrombina > 100 segundos y creatinina sérica > 3.4 mg/dL.

*FHA inducido por otras causas:*

- Tiempo de protrombina > 100 segundos (independientemente del grado de EH).
- Ó cualquiera de las siguientes tres variables (independientemente del grado de EH):
  - 1) Edad < 10 años o > 40 años.
  - 2) Etiología: no VHA, no VHB, hepatitis por halothano, o por reacciones idiosincrásicas de fármacos.
  - 3) Duración de la ictericia antes del inicio de la EH > 7 días.
  - 4) Tiempo de Protrombina > 50 segundos
  - 5) Bilirrubina sérica > 18 mg/dL.

Figura 2. Criterios del King's College para el THO en situación de FHA.

La determinación de la puntuación MELD se realiza a través de la siguiente fórmula matemática:

$$\text{MELD} = 3.78[\text{Ln bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2[\text{Ln INR}] + 9.57[\text{Ln creatinina (mg/dL)}] + 6.43$$

Se llevaron a cabo algunas modificaciones posteriores:

- Si los pacientes han sido dializados dos veces dentro de los últimos 7 días, entonces el valor de creatinina usado debe ser 4.
- Cualquier valor menor a 1 en la fórmula se reemplaza por 1.

La interpretación de la puntuación, indica la probabilidad de muerte a los 3 meses:

40 o más	71,3%
30 – 39	52,6%
20 – 29	19,6%
10 – 19	6%
<9	1,9%

Existe una importante limitación en este score a la hora de ordenar la lista de espera para THO. El problema radica en que únicamente hace referencia a la gravedad del sujeto y no a la probabilidad de éxito de la intervención, por lo que posiblemente se intervengan a los pacientes más deteriorados aumentando el número de fracasos.

Por otra parte la Sociedad Española de Trasplante Hepático en 2012 recoge un “Documento de consenso”<sup>16</sup> en el que establece excepciones al MELD (Tabla 2) para determinadas patologías que no son correctamente categorizadas por este score.

Figura 3. MELD score [12] [15] [16]

1. *Excepciones MELD por patología tumoral*
  - Hepatocarcinoma
  - Colangiocarcinoma hiliar
  - Tumores neuroendocrinos y otros tumores hepáticos infrecuentes
2. *Excepciones MELD por complicaciones de la hipertensión portal*
  - Ascitis refractaria o hidrotórax con MELD bajo
  - Encefalopatía con MELD bajo
  - Síndrome hepatorenal
  - Hemorragia gastrointestinal recurrente por HTP con MELD bajo
  - Síndrome hepatopulmonar
  - Hipertensión portopulmonar
3. *Otras excepciones MELD*
  - Síndrome de Budd Chiari
  - Hiperoxaluria primaria
  - Colangitis bacteriana recurrente por alteración estructural de la vía biliar
  - Polineuropatía amiloidótica familiar
  - Retrasplante por complicaciones técnicas y quirúrgicas
  - Prurito intratable
  - Poliquistosis hepática
4. *Indicaciones no contempladas en el presente documento*
  - Síndrome small for size postrasplante
  - Fibrosis quística
  - Telangiectasia hemorrágica hereditaria
  - Trasplante en VIH

Tabla 2. Excepciones al MELD [16]

Pronóstico:

Existe una supervivencia por encima del 60% en pacientes trasplantados como tratamiento para el FHA. Aproximadamente el 40% de los pacientes sobrevive sin

necesidad de ser trasplantados. Tras ser sometidos a THO, el 80% de ellos sobreviven al año; la mayoría de las muertes en los pacientes que se someten a THO son por complicaciones neurológicas o sepsis y acontecen durante los tres primeros meses tras el trasplante. [11]

### 1. Hipótesis:

Demostrar que los pacientes con diagnóstico de FHA, son pacientes con una alta morbi-mortalidad y requieren de un tratamiento complejo y estrecha vigilancia, a su vez corroborar que, dentro de los pilares importantes destaca la posibilidad de ser sometidos a THO.

### 2. Objetivos:

- El objetivo principal de este estudio es describir la etiología, procedencia, tratamiento y desenlace final en los pacientes con FHA ingresados en la UCI del HGUA desde el inicio del programa del THO.
- Objetivos secundarios:
  - Encontrar relación entre morbi-mortalidad según la etiología y gravedad del FHA.
  - Describir la mortalidad y calidad de vida de los pacientes a medio y largo plazo.
  - Correlacionar valores analíticos como la glucemia, el láctico y su aclaramiento (Figura 4), alteraciones en la coagulación como el tiempo de protrombina/INR, enzimas hepáticas, bilirrubina, función renal, amonio, y hemoglobina, con la predicción de la evolución del FHA.

$$\text{Láctico previo-láctico actual/láctico previo} \times 100.$$

Figura 4. Fórmula del aclaramiento del láctico.

### **3. Estado de la cuestión:**

El FHA, actualmente es una entidad que está bien conceptualizada y bien estudiada, se conocen las causas que lo pueden llevar a ocasionar, como se ha comentado al principio del trabajo, y la terapia y los diferentes tratamientos que precisa todo paciente con este diagnóstico. Las complicaciones que pueden llegar a aparecer también son conocidas y por todo ello se sabe que son pacientes que presentan una alta morbi-mortalidad.

A su vez y tras su diagnóstico, el FHA se ha subclasificado en FHA hiperagudo, agudo o subagudo, como previamente se ha hablado, ya que esto influye en el pronóstico del paciente pero sobre todo y lo que más importa a la hora del pronóstico es la causa que lo ha provocado, como primera opción las hepatitis virales y posteriormente y en orden de frecuencia, las debidas a tóxicos farmacológicos como el paracetamol. Debido a todo ello, nuestro trabajo se centra en describir las características del FHA en la provincia de Alicante y hacer una pequeña comparativa con lo que está descrito en la literatura ya conocida para ver si existe variabilidad importante con respecto a lo descrito en la literatura.

Hasta el momento y según la literatura encontrada, es interesante la descripción de esta entidad, sus causas, tratamiento y desenlace final en un hospital de nuestro medio y en un país con una alta tasa de pacientes con afectación hepática.

### **4. Metodología:**

#### 4.1 Diseño:

Se trata de un estudio epidemiológico, observacional-descriptivo, de serie de casos y retrospectivo; en el que se identifica un grupo de individuos con un

diagnóstico en común, basado en una serie de criterios diagnósticos, seguidos durante su ingreso hospitalario, para describir las diferentes variables que pueden influir y cómo y de qué manera éstas llegan a estar relacionadas en mayor o menor medida con la evolución y el pronóstico de dichos pacientes.

#### 4.2 Ámbito del estudio:

Servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario de Alicante.

#### 4.3 Sujetos:

4.3.1 Población del estudio: Pacientes con diagnóstico de FHA que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Paciente  $\geq$  18 años.
- Hombres y mujeres de cualquier raza.

4.3.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplan los criterios de inclusión.
- Pacientes en los que no haya sido posible recuperar su historia clínica, por proceder de otros centros hospitalarios.

4.3.3 Número y muestreo:

Al ser un estudio descriptivo, se disponen únicamente de una serie de casos de 14 pacientes.

4.3.4 Método de elección de la población de estudio:

Todos los pacientes que ingresen en la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) que cumplen los criterios de inclusión /exclusión previamente descritos desde

Octubre del año 2012, fecha de implantación del programa de THO en nuestro centro, hasta la actualidad.

#### 4.4 Variables a estudio:

Las variables recogidas en el estudio se pueden clasificar:

##### 4.4.1 Variables clínicas y de comorbilidad:

Son las variables recogidas al ingreso en el ANEXO 1.

- Edad: variable cuantitativa continua, expresada en años
- Sexo: variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Hombre o 2. Mujer.
- Estancia (En UCI y en planta de hospitalización): variable cuantitativa continua, expresada en horas, la estancia en UCI y en días en planta de hospitalización.
- SAPS 3: variable cuantitativa continua expresada en puntuación.
- MELD: variable cuantitativa continua expresada en puntuación.
- Hipertensión arterial (HTA): variable cualitativa dicotómica expresada como 1. Si y 2. No.

Se considera si el paciente presenta antecedentes de HTA en la historia clínica o uso de medicación antihipertensiva previa al ingreso.

- Diabetes mellitus (DM): variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si y 2. No.

Se considera si el paciente presenta antecedentes de DM en la historia clínica y/o el paciente cumple criterios de la organización mundial de la salud (OMS) y/o el paciente está en tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales.

- Dislipemia: variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si y 2. No. Se considera si el paciente presenta antecedentes de dislipemia en la historia clínica y/o el paciente está en tratamiento con estatinas orales.
- Cardiopatía: variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si y 2. No.  
Se considera si el paciente presenta antecedentes de cardiopatía en la historia clínica
- Insuficiencia renal (IR): variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si y 2. No.  
Se considera si el paciente presenta antecedentes en la historia clínica de insuficiencia renal como tal (independientemente del estadio) o deterioro en el Filtrado Glomerular (FG)  $\leq 60$  mL/min en la analítica de ingreso ó creatinina con valores  $> 0.9$  mg/dL..
- Procedencia: variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si (si el paciente es de nuestro propio hospital (HGUA)) y 2. No (si el paciente procede de un centro hospitalario diferente al nuestro).
- Etiología (por fármacos): variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si, si la etiología es debida a fármacos y 2. No, la etiología es debida a otras causas diferentes a la farmacológica (aquí no se incluye la debida a reactivación por VHB en relación con fármacos inmunosupresores).
- Etiología específica: variable cualitativa categórica. Expresada en 1. Si la etiología es debida a intoxicación por paracetamol, 2. Debido a ingesta de setas. 3. Debido a otros fármacos diferentes al paracetamol. 4. Debido a reactivación por VHB. 5. De etiología desconocida.
- Encefalopatía: variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Si y 2. No. (independientemente del grado de encefalopatía).
- Grado máximo de EH: variable cualitativa categórica. Expresada en 1. Grado I de EH, 2. Grado II de EH, 3. Grado III de EH, y 4. Grado IV de EH, según el grado máximo de EH que presente el paciente desde su ingreso.

- Ventilación mecánica invasiva (VMI): variable cualitativa dicotómica, expresada como 1. Sí y 2. No.
- Se considera si al paciente se le realiza VMI durante su ingreso.
- Aminas: Noradrenalina, Dobutamina, Dopamina: Variables cuantitativas continua, expresadas en mcg/kg/min.
- Terapia de sustitución renal sustitutoria (TRRS) (indicado en la hoja de recogida de datos como TRRS: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí o 2. No.  
Se considera si al paciente se le realiza terapia de sustitución renal en el ingreso actual.
- Trasfusiones: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí o 2. No.
- Se considera si al paciente se le ha realizado transfusión de hemoderivados durante su ingreso (independientemente del tipo de hemoderivado, ya se sea concentrado de hematíes, plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas).
- N-acetilcisteína: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí o 2. No.
- Se considera si al paciente se le ha iniciado tratamiento con perfusión continua de dicho fármaco.
- Síndrome hepatorenal: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí o 2. No.
- Se considera si el paciente es diagnosticado de dicho síndrome durante su ingreso.
- Ictericia: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí o 2. No.
- Se considera si el paciente presenta ictericia ya sea, durante su ingreso o como signo previo al diagnóstico de FHA.
- Niveles de paracetamol: variable cuantitativa continua expresada en µg/ml.
- Cirugía: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Si y 2. No.
- Éxito: variable cualitativa dicotómica, expresada en 1. Sí y 2. No. Se considera si el éxito se produce durante el ingreso hospitalario.

#### 4.4.2 Parámetros analíticos:

Parámetros recogidos en el ANEXO 1.1, previo a su ingreso en UCI, al ingreso, a las 8h, a las 24h, a las 48h, a las 96h (de su ingreso en UCI todas ellas), al alta de UCI y al alta de planta de hospitalización.

- Bioquímica, hemograma y coagulación: variables cuantitativas continuas.
- Gasometría arterial: variables cuantitativas continuas.

#### 4.5 Recogida de variables:

Se han solicitado las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de FHA desde Octubre del año 2012 hasta la actualidad para completar el ANEXO 1 y el Anexo 1.1, y los parámetros analíticos previos, en el caso de proceder de otro centro hospitalario o en su defecto el de las 0h, de ingreso en UCI, que sería su primera analítica sanguínea de control, posteriormente a las 8h, 24h, 48h, 96h y al alta, tanto de UCI como de planta de hospitalización, todo ello, teniendo en cuenta la hora del ingreso en la unidad de los pacientes. Siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y de exclusión.

#### 4.6 Análisis de datos:

Para las variables cualitativas se utilizarán la frecuencia absoluta y relativa en porcentaje para cada uno de los valores de las variables. Para los índices de tendencia central y de dispersión de las variables cuantitativas de las distribuciones muestrales se expresarán como media aritmética  $\pm$  desviación estándar si siguen una distribución paramétrica y la mediana junto con el rango intercuartílico si son no paramétricas. Esto se estudiará mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Estos datos se han analizado mediante el programa estadístico SPSS® versión 23.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illionis).

En una segunda fase se continuará el estudio de manera prospectiva analizando las diferentes variables. Para determinar la asociación entre una variable independiente dicotómica y dependiente cuantitativa de distribución paramétrica, se empleará la t de

Student para muestras independientes o para muestras dependientes, en función de su condición de no apareada o apareada, respectivamente, de las distribuciones muestrales. En ambos casos se valorará el efecto mediante la diferencia de medias, y la precisión mediante el intervalo de confianza (IC) del 95%. Si la variable dependiente vulnerara el supuesto de la normalidad se empleará el test U de Mann Whitney, para muestras independientes, o el test de Wilcoxon para muestras apareadas. La medida del efecto se valorará mediante la diferencia de las medianas. La medida de asociación entre una variable independiente politémica y dependiente cuantitativa se estimará con el test F de Snedecor (ANOVA de una vía) o con el de Kruskal Wallis, dependiendo del carácter gaussiano o no, respectivamente, de dicha variable cuantitativa. Las comparaciones múltiples *post hoc* se efectuarán mediante el test de Bonferroni, para distribuciones paramétricas, o con el test de las medianas, para distribuciones no paramétricas, previa corrección del nivel de significación estadística según el número de comparaciones.

Para determinar la relación entre dos variables cuantitativas, una dependiente y otra independiente, ambas de carácter gaussiano, se realizará una regresión lineal con la estimación del cuadrado de su coeficiente de regresión ( $r^2$ ). Si ambas fueran independientes, la asociación se estimaría con una correlación bivariada de Pearson, si ambas asumieran el supuesto de la normalidad, o Rho de Spearman, si al menos una lo vulnerase. En ambos casos se obtendría el correspondiente coeficiente de correlación. Para comparar las variables cualitativas se utilizará la prueba de la Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. Para determinar la asociación entre una variable dependiente dicotómica y más de una categórica o cuantitativa se empleará un modelo explicativo de regresión logística (*log Rank*). Dentro del mismo se valorará el efecto de cada variable a través de sus correspondientes odds ratio (OR) y la precisión mediante su intervalo de confianza del 95%. En todos los casos, como grado de significación estadística se empleará un valor de  $p < 0,05$ . Los datos se analizarán con el programa estadístico SPSS® versión 23.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illionis).

#### 4.7 Dificultades y Limitaciones

- Al utilizar una muestra de pacientes ingresados en una única UCI, solamente nos proporcionará información sobre nuestro entorno.
- Por el reducido número de la población a estudio es posible que se produzcan sesgos que a priori no son esperables.
- Pérdida de datos por proceder de otros centros hospitalarios, únicamente con informes de traslado y no con las analíticas completas sin poder recuperar la historia clínica completa, así como el traslado de estos pacientes desde la planta de hospitalización hasta su centro hospitalario de referencia, perdiéndose datos analíticos al alta de dicha planta de hospitalización.
- Dificultad en conseguir las historias clínicas de los pacientes de nuestro centro por estar en otras plantas, por solicitud de facultativos/residentes de diferentes especialidades o por encontrarse en consultas externas.

#### 5. Resultados:

Durante el periodo analizado se incluyen 14 pacientes con una media de edad de  $44,07 \pm 13,6$  años. De los 14 pacientes, un 42,9% eran hombres, mientras que un 57,1% eran mujeres. En cuanto a la procedencia, la mayoría, con un 85,7% (12 de los pacientes) procedían de centros hospitalarios diferentes al Hospital General Universitario de Alicante. La etiología más frecuente del FHA, es la debida a intoxicación medicamentosa con un 61,5%, en su mayoría por paracetamol (con un 35,7%), seguida del FHA inducido por la reactivación de VHB con un 21,4%. En cuanto a la mortalidad, fallecieron un 50% de los casos, siendo únicamente sometidos a cirugía para THO 2 de ellos (un 14,3%). Con respecto a la EH, encontramos que un 57,1% la desarrollaron, con predominio de grados II y IV e ictericia durante su ingreso hospitalario en un 71,4%. Un 64,3%

requirieron de intubación orotraqueal y ventilación mecánica invasiva y el 71,4% de los pacientes recibieron drogas vasoactivas.

En cuanto a las TRRS no recibieron dicha terapia un 57,1%, y sólo 2 de los pacientes (14,3%) fueron diagnosticados de síndrome hepato-renal. Fue necesaria la trasfusión de hemoderivados en un 50%.

Con respecto a la estancia hospitalaria, el tiempo de horas en UCI fue una mediana de 120h (11h-888h) y la estancia en días n planta de hospitalización de una mediana de 27 días (10d-182d).

## **6. Plan de trabajo:**

El plan que diseñamos para la elaboración del proyecto fue:

### **6.1 CONCEPTUALIZACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:**

#### **a. Definición y justificación del problema**

El FHA es una entidad a tener en cuenta y que requiere de una estrecha vigilancia y un adecuado tratamiento de manera precoz por la alta morbi-mortalidad que presenta así como la posibilidad de que estos pacientes requieran de THO, por todo ello se requiere de su ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos con acceso THO, si el paciente cumple los criterios para ser trasplantado y así lo requiera.

#### **b. Estado de los conocimientos**

El FHA, es una entidad bien descrita y conceptualizada, en la que se conocen de manera clara las diferentes causas y las más frecuentes, la terapia y tratamiento que deben de llevar dichos pacientes, así como la indicación de ser listados para THO. La morbi-mortalidad que presentan y el pronóstico.

#### **c. Hipótesis de investigación**

Demostrar que los pacientes con diagnóstico de FHA, son pacientes con una alta morbi-mortalidad y requieren de un tratamiento complejo y estrecha vigilancia, a su vez

corroborar, que, dentro de los pilares importantes destaca la posibilidad de ser sometidos a THO.

## 6.2 ELABORACIÓN DE LA METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### d. Diseño del estudio

Se incluyen en el estudio 14 pacientes que ingresan en ÚCI con diagnóstico de FHA, con pruebas analíticas periódicas hasta el alta hospitalaria. Se analizaron los parámetros analíticos recogidos y se describieron las terapias empleadas, así como la evolución de dichos pacientes: complicaciones y mortalidad.

## 6.3 PLANIFICACIÓN OPERATIVA DE LA INVESTIGACIÓN

### e. Población a estudio

La población seleccionada han sido todos los pacientes con diagnóstico de FHA ingresados en nuestra UCI, que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión desde Octubre de 2012 hasta la actualidad.

### f. Definición de variables y recogida de datos

Se definieron las variables de interés que se iban a recoger y se elaboró una plantilla para su recogida. Se solicitaron las historias clínicas de los pacientes al archivo general del HGUA.

### g. Proceso y análisis de datos

Todas las variables recogidas fueron introducidas en el programa informático SPSS, mediante el cual se repasaron los posibles errores y se procesaron los datos realizando análisis estadísticos.

### h. Presupuesto

Al tratarse de un estudio retrospectivo, los datos se han recogido de las pruebas que se realizan de manera rutinaria en los pacientes, sin necesitar de más tests

complementarios. Todas las historias recuperadas se encontraban en el archivo general hospitalario, por lo que no tuvo coste adicional su recuperación.

## **7. Discusión y conclusiones finales:**

Los pacientes que fallecen por FHA lo hacen precozmente con estancias en UCI y en planta de hospitalización menores frente a los que sobreviven. Las causas más frecuentes de exclusión de THO en los fallecidos fueron la situación de inestabilidad hemodinámica y no cumplir CKC. Solo el 15 % de los pacientes con FHA reciben THO.

Este estudio se encuentra actualmente en una primera fase, que se corresponde con el estudio descriptivo realizado de la serie de casos de 14 pacientes. Actualmente, se encuentra en una segunda fase, realizándose un estudio prospectivo, con el fin de indagar en la posibilidad de encontrar alguna relación existente entre morbi-mortalidad según la etiología y gravedad del FHA, describir la mortalidad y calidad de vida de los pacientes a medio y largo plazo y correlacionar valores analíticos como la glucemia, el láctico y su aclaramiento, alteraciones en la coagulación como el tiempo de protrombina/INR, enzimas hepáticas, bilirrubina, función renal, amonio, y hemoglobina, con la predicción de la evolución del FHA.

## **8. Aspectos éticos a tener en cuenta:**

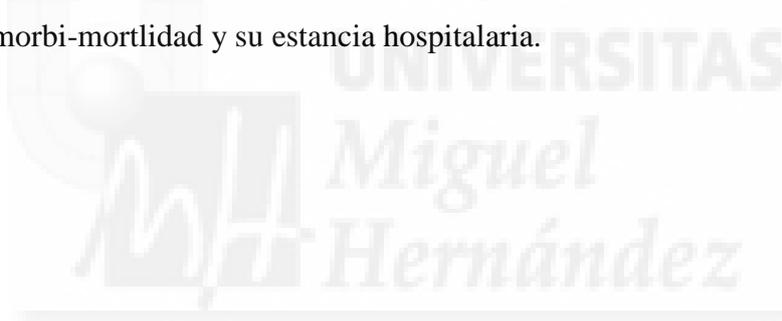
El estudio que hemos llevado a cabo es observacional, por lo que no hemos incorporado ninguna técnica sobre el paciente con finalidad investigadora. Debido a ello no se han producido efectos adversos, más allá de los derivados de la práctica clínica habitual. Por todo ello no se ha necesitado seguro privado.

Un aspecto importante que hemos tenido en cuenta ha sido la confidencialidad de los datos recogidos. Las historias clínicas no han salido del recinto hospitalario y los datos personales identificativos de los pacientes no han sido recogidos. Toda la

información ha sido recogida, procesada y analizada por el personal facultativo que participa en la investigación, sin tener acceso al mismo otras personas.

#### **9. Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles:**

Estudiar las características del FHA en la provincia de Alicante, así como describir las causas más frecuentes del mismo y el tratamiento médico o quirúrgico realizado. Criterios utilizados para el THO e intentar averiguar el motivo que les ha llevado a estos pacientes a tener que ser trasplantados y sobre todo intentar encontrar una relación entre algún parámetros analíticos de los estudiados que pueda estar relacionado con la evolución hacia el trasplante o con alguna de las complicaciones que presentan este tipo de pacientes para poder poner solución antes de que desarrollen dichas complicaciones y reducir la morbi-mortalidad y su estancia hospitalaria.



### III BIBLIOGRAFÍA:

1. P. L. Marino. El libro de la UCI. Wolters Kluwer 2014. Capítulos 39 y 54.
2. B. Merino, M Rodríguez. Manual CTO de Medicina y Cirugía. Digestivo y Cirugía General. CTO Editorial 2011. Capítulos 32, 33, 34, 35, 36 y 39.
3. Hall J. Guyton A. Tratado de Fisiología Médica. Elsevier 2011. Capítulos 30, 36, 67, 70 y 71.
4. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th edition. Manual of Medicine. TATA McGraw-Hill, 2013. Capítulo 163.
5. María de Fátima Higuera-de la Tijera a, Juan Miguel Abdo-Francis b, Alfredo Israel Servín-Caamaño c, Nashiely Gil-Rojas d, Fernando Bernal-Sahagún e, Eduardo Pérez-Torres d, Francisco Salas -Gordillod, Aurora E Serralde-Zúñiga a, José Luis Pérez-Hernández a. Conceptos actuales en síndrome hepatorenal Current concepts in hepatorenal síndrome. Revista médica del Hospital General de México. Vol. 78. Núm. 01. Enero 2015 - Marzo 2015.
6. E. Goldberg, S. Chopra. Acute liver failure in adults: Etiology, clinical manifestations and diagnosis. Uptodate Oct14, 2014.
7. E. Goldberg, S. Chopra. Acute liver failure in adults: Management and prognosis. Uptodate Jan 2015.
8. Yuen MF. Anti-viral therapy in hepatitis B virus reactivation with acute-on-chronic liver failure. Hepatol Int. 2014.

9. Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, Lewis JD, Leidl KB, Reddy KR, Haynes K, Roy J, Sha D, Marks AR, Schneider JL, Strom BL, Corley DA. Population-representative Incidence of Drug-induced Acute Liver Failure Based on an Analysis of an Integrated Healthcare System. *Gastroenterology*. 2015. Feb 27.
10. Miyazawa S, Matsuoka S, Hamana S, Nagai S, Nakamura H, Nirei K, Moriyama M. Isoniazid-induced Acute Liver Failure during Preventive Therapy for Latent Tuberculosis Infection. *Intern Med*. 2015;54(6):591-5.
11. Singanayagam A, Bernal W. Update on acute liver failure. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Apr;21(2):134-41.
12. Goldaracena N, Spetzler VN, Marquez M, Selzner N, Cattral MS, Greig PD, Lilly L, McGilvray ID, Levy GA, Ghanekar A, Renner EL, Grant DR, Selzner M. Live Donor Liver Transplantation: A Valid Alternative for Critically Ill Patients Suffering From Acute Liver Failure. *Am J Transplant*. 2015;15(6):1591-1597.
13. Aguirre-Valadez J, Torre A, Vilatobá M, Contreras A, Sánchez-Cedillo A, Antolinez-Motta J, García-Juárez I. Indications for liver transplant. *Rev Invest Clin*. 2014 (November-December); 66(6):534-546.
14. M. Prietoa, G. Clementeb, F. Casafontc, N. Cuended, V. Cuervas-Monse, J. Figuerasf, L. et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26(6):355-75.
15. Giannini E, Botta F, Testa R (2003) Utility of the MELD score for assessing 3-month survival in patients with liver cirrhosis: one more positive answer. *Gastroenterology* 125: 993–994.

16. Lladó L, Bustamante J. Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al Model for End-stage Liver Disease en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(2):83-91.
17. Registro Español de Trasplante Hepático, Memoria de resultados 2012. Sociedad española de Trasplante Hepático y Organización Nacional de Trasplante.
18. Shirota T, Ikegami T, Sugiyama S, Kubota K, Shimizu A, Ohno Y, Mita A, Urata K, Nakazawa Y, Kobayashi A, Iwaya M, Miyagawa S. Successful living donor liver transplantation for acute liver failure after acetylsalicylic acid overdose. *Clin J Gastroenterol*. 2015 Apr;8(2):97-102. doi: 10.1007/s12328-015-0553-3. Epub 2015 Feb 25.
19. Hu J, Zhang Q, Ren X, Sun Z, Quan Q. Efficacy and safety of acetylcysteine in "non-acetaminophen" acute liver failure: A meta-analysis of prospective clinical trials. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Feb 26. pii: S2210-7401(15)00031-5. doi: 10.1016/j.clinre.2015.01.003.
20. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, Reisch JS, et al; Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure; results of a United States Multicenter, Prospective Study. *Hepatology* 2005; 42: 1364-72.
21. Fontana RJ. Acute liver failure including acetaminophen overdose. *Med Clin North Am* 2008; 92: 761-94.

22. Lee WM, Hynan LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, Davern TJ 2nd, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology* 2009; 137:856-64.
23. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376 (9736): 190-201.
24. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD Position Paper: The management of acute liver failure: Uptodate 2011.
25. Lee WM. Etiologies of acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2008; 28:142.
26. Agarwal B, Wright G Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J. Hepatol* 2012; 57: 780.
27. Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1:65.
28. Tujios SR, Hynan LS, Vazquez MA, et al. Risk factors and outcomes of acute Kidney injury in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13:352.

	SEXO	EDAD	PROCE-DENCIA	ETIOLOGÍA	EH	ICTE-RICIA	AMI-NAS	VMI	TRRS	TRAS-FUSIO-NES	NACET-ICISTE-I NA	THO	S H-R	†	SAPS III	MELD	T. UCI	DÍAS EN PLANTA
1	H	52	PLANTA	DESC.	SI (II)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	86	33	11HR	-----
2	H	56	H. ELDA	ANTI TBC	SI (III-IV)	NO	SI	SI	NO	SI	SI	NO	SI	NO	25,7	33	37 D	182D
3	M	20	H. LEVANTE	PARACETA.	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	39	25	4D	5D
4	H	41	H. VINALOPÓ	VHB	SI (II-III)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	80	37	24HR	-----
5	M	58	H. SAN JUAN	PARACETA.	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	NO	NO	SI	50	23	6D	-----
6	H	29	H. SAN JUAN	PARACETA.	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	51	38	18D	27D
7	M	49	H. ELDA	SETAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI + C ACTIV. PENI/SI BILIN	NO	NO	NO	40	10	4D	17D
8	H	46	H. ELDA	SETAS	NO	NO	NO	NO	NO	NO	“ “ “ “	NO	NO	NO	58	25	6D	10D
9	M	53	H. DÉNIA	VHB	SI (II-IV)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	22,1	40	20D	35D
10	M	70	H. MARINA BAIXA	AINES VS ATB	SI (II-IV)	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI	50	50	6D	-----
11	M	40	H. ALCOI	DESCONOCIDA	NO	SI	SI	SI	SI	SI	AZUL METIL.	SI	SI	SI	31,5	35	4D	-----
12	H	29	PLANTA	VHB	SI (II-III)	SI	SI	SI	NO	SI	NO	NO	NO	SI	68	36	3D	-----
13	M	42	H. LEVANTE	PARACETA.	SI (II)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	67	36	7D	-----
14	M	32	H. ELDA	PARACETA.	NO	NO	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	-----	-----	83HR	-----

EH: Encefalopatía hepática.

VMI: Ventilación mecánica invasiva.

TRRS: Terapia de reemplazo renal sustitutoria.

VHB: virus hepatitis B.

HR: horas.

THO: Trasplante hepático ortotópico.

S. H-R: Síndrome hepato-renal.

†: Éxito.

C. ACTIV: carbono activado.

D: días.

T. UCI: Tiempo de estancia en UCI.

H: hombre.

M: mujer.

PENI/SIBILIN: PENICILINA/SIBILINA

H.: Hospital.

DESC.: desconocido.

Paraceta.: Paracetamol.

AZUL METIL: azul de metileno.

TABLA RESUMEN DE PACIENTES CON FHA

N°

**ANEXO 1.**

**SERVICIO MEDICINA INTENSIVA HGUA**

Sexo:            Edad:

Factores de riesgo:

DIABETES	1.SI	2.NO
HTA	1.SI	2.NO
DISLIPEMIA	1.SI	2.NO
CARDIOPATÍA	1.SI	2.NO
INS. RENAL	1. SI	2.NO

ETIQUETA IDENTIFICATIVA DEL  
PACIENTE

**CIRUGÍA:**        SI        NO

**ÉXITUS:**        SI        NO

**UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

Horas de ingreso en UCI:

**PLANTA CIRUGÍA GENERAL:**

Días de hospitalización:

**OTRAS VARIABLES:**

HGUA	SI	NO
ETIOLOGÍA (FÁRMACOS)	SI	NO
ENCEFALOPATÍA	SI	NO
GRADO MAX EH		
AMINAS	SI	NO
VMI	SI	NO
TRRS	SI	NO
TRASFUSIONES	SI	NO
N-ACETILCISTEINA	SI	NO
SDME. HEPATORENAL	SI	NO
ICTERICIA	SI	NO

SAPS 3:  
MELD:  
NIVELES DE PARACETAMOL:

**ANEXO 1.1:**

Fecha								
Hora ideal								
	PREVIO	0H (UCI)	8H	24 H	48 H	96 H	ALTA UCI	ALTA PLANTA
Hora AS								
UREA								
GLUCEMIA								
CREATININA								
FILTRADO GL.								
GPT/ALT								
GOT/AST								
GGT								
FA								
AMONIO								
BIL TOTAL								
BIL. DIRECTA								
BIL. INDIRECTA								
PLAQUETAS								
HEMOGLOBINA								
APTTratio								
TT								
INDICE QUICK								
INR								
<b>HORA GASOMETRÍA</b>								
Lactato								
Cl. Lactato	-----	-----		-----	-----	-----	-----	-----