

11224
17

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

INDICADORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD
INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL ENFERMO ADULTO
EN ESTADO CRITICO

P R E S E N T A:
DRA. LUZ MARIA GARCIA CONTRERAS

ASESOR: DR. FERNANDO MOLINAR RAMOS

MEXICO D.F.

ABRIL - 2003



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Luz Maria Garcia Contreras
FECHA: 21/ Febrero / 2003
FIRMA: [Signature]

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de Educación e Investigación Médicas



Dr. Fernando Molinar Ramos

Director de Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico

Dra. Luz María García Contreras

Residente de 4º año de la Especialidad en Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico

NUMERO DEFINITIVO DE PROTOCOLO

2002-640-0073



DIVISION DE ESPECIALIDADES
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
C. N. A. M.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: _____

FECHA: _____

FIRMA: _____

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2

INDICE

Resumen	1
Antecedentes	3
Justificación.....	13
Objetivos.....	13
Material y Métodos	14
Resultados.....	17
Tablas y Gráficos	21
Discusión.....	31
Conclusiones	34
Anexo I.....	36
Bibliografía	37

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3

RESUMEN

Indicadores pronósticos de mortalidad en insuficiencia hepática fulminante.

Palabras clave: Insuficiencia hepática fulminante, indicadores pronósticos.

OBJETIVO

Determinar los factores pronósticos asociados a mortalidad en insuficiencia hepática fulminante.

TIPO DE ESTUDIO

Retrospectivo, observacional, transversal.

METODO.

Se asignaron pacientes con insuficiencia hepática fulminante según la definición de O'Grady y Bernuau, entre el 1 de enero de 1997 al 31 de julio de 2001. mayores de 18 años, excluyéndose aquellos con accidente vascular cerebral y traumatismo craneoencefálico. Se revisó el expediente clínico para obtener valores de las variables, al ingreso. Estas se dividieron en: Estáticas (etiología, edad, género, curso de la patología, y grado de encefalopatía). Dinámicas (tiempo de protrombina, glucosa, bilirrubinas, pH, creatinina, leucocitos, plaquetas, albúmina y TGO).

El análisis estadístico para establecer factores pronósticos asociados a mortalidad se realizó comparando variables con Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher considerando significancia estadística valores de: $p < 0.05$.

Determinándose por razón de momios (odds ratio), variables con riesgo de muerte (valores iguales o mayores de 1) y variables con protección de muerte (valores menores de 1).

RESULTADOS

Fueron en total 13 pacientes, 11 mujeres (86%) y 2 hombres (14%), rango de 21 a 68 años, los indicadores pronósticos de mortalidad con significancia estadística fueron: Edad mayor a 30 años ($p = 0.0003$, Fisher 0.01). Curso agudo de la patología ($p = 0.01$, Fisher = 0.04), tiempo de protrombina de 61-100 segundos ($p = 0.004$, Fisher = 0.02), pH < 7.20 ($p = 0.01$, Fisher = 0.01). La mortalidad fue 85%. La incidencia de 1.8%.

CONCLUSIONES.

La insuficiencia hepática fulminante es indicación de ingreso a unidad de cuidados intensivos ya que se asocia a insuficiencias orgánicas que requieren de manejo y monitoreo es importante conocer el pronóstico de la patología para racionalizar el trasplante hepático que es el manejo definitivo.

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABSTRACT

Prognosis indicators of mortality in fulminant hepatic failure.

Key Words: Fulminant hepatic failure, prognosis indicators.

OBJETIVE.

The aim of this study was determination of factors prognosis associated a mortality in fulminant hepatic failure.

DESING.

Retrospective, observational and transversal.

METHODS.

Patients with fulminant hepatic failure according to O'Grady and Bernuau definition into a period between January 1th 1997 and July 31th 2001. The patients were older than 18 years except those who suffer for secondary encephalopathy: cerebral vascular accident or cranial injury.

The clinical expedient way checked with the intention to obtain the value of the variables to the admission. The variables were divide into : Static (aetiology, age, genre, the course of the pathology and grade of encephalopathy). Dynamics (protrombin time, glucose, bilirrubines, pH, creatinine, white blood cells, platelets, albumin, OGT).

The prognostic indicators so identified were the examined retrospectively to compare with chi-square test and Fisher's exact test. Statistics significance were consider with $p = < 0.05$.

The variables were analysed with odds ratio : variable depend of the mortality risk (value the same or more that 1). Variable mortality protection (value less that 1).

RESULTS.

Thirteen patients , eleven females (86%) and two males (14%), satisfied the inclusion criteria. The mean age was 46 years (range 21-68 years). The mortality indicators with statistics significance were: Age > 30 years ($p = 0.0003$, Fisher = 0.01), the course acute of the pathology ($p = 0.01$, Fisher = 0.04), protrombin time into 61-100 seconds ($p = 0.01$, Fisher = 0.02), $pH < 7.20$ ($p = 0.01$, Fisher = 0.01). The mortality were 85%. The incidence were 1.8%.

CONCLUSIONS.

The fulminant hepatic failure was indication of admission at intensive care unit because is already associated at organic failure that it's to require the treatment and monitoring . Is important to know the pathology prognostic to use properly the liver transplantation wich is the ultimate treatment.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

INTORODUCCION:

La falla hepática fulminante es una patología de curso agudo y rápidamente progresivo que se acompaña de insuficiencias orgánicas requiriendo manejo en unidades de cuidados intensivos.

En 1946 Lucke y Mallory reportaron por primera vez casos de dos pacientes con hepatitis fatal uno con curso extremadamente rápido y otro de curso subagudo denominando a esta patología hepatitis fulminante.

Davison describe desde 1969 esta enfermedad ; introduciendo los términos : falla hepática fulminante y subfulminante debido a las diferencias en el tiempo de evolución y realiza por primera vez un estudio de sobrevida en pacientes con daño hepático por halotano señalando la posibilidad de que la patología sea potencialmente reversible.

Bernuau en 1986 describe la presencia de encefalopatía dentro de las dos primeras semanas de iniciada la ictericia. O'Grady como se comentará más adelante en 1993 presenta un artículo de redefinición del síndrome y su clasificación. Desde entonces existen avances importantes en el monitoreo en las unidades de cuidados intensivos, manejo farmacológico y terapia de sustitución de la función hepática que permite sostener las funciones orgánicas en espera de trasplante que es el manejo definitivo de estos pacientes. Debido a la dificultad de procurar órganos suficientes en nuestro medio es de gran importancia la evaluación del pronóstico para esta patología ya que conociendo la posible evolución de la enfermedad; para cada caso se podrán establecer prioridades y se logrará racionalizar el recurso de trasplante hepático. (1,2, 3,4,5)

DEFINICIÓN:

La insuficiencia hepática fulminante se define como el desarrollo rápido de una alteración severa de la función hepática sin patología previa que progresa a encefalopatía desde el inicio hasta las 26 semanas de iniciada la ictericia. (1,2)

Se han postulado diversas clasificaciones de la patología inicialmente se dividió en fulminante y subfulminante, pero la realizada por O'Grady y colaboradores en el Instituto de Estudios del Hígado en Londres en 1993 es la más utilizada y se basa en el intervalo en que ocurre la encefalopatía después de iniciada la ictericia y se divide en:

1. -Hiperaguda: Desarrollo de encefalopatía dentro de los primeros 7 días de inicio de la ictericia. (asociada a sobrevida de 36%.)

2. -Aguda: Desarrollo de encefalopatía de 8 a 28 días de inicio de la ictericia. (asociada a sobrevida de 7%.)

3. - Subaguda: Desarrollo de encefalopatía de 5 a 26 semanas de inicio de la ictericia. (asociada a sobrevida de 14%. (1,3.).

ETIOLOGIA.

Las causas más frecuentes de insuficiencia hepática fulminante son los fármacos y la etiología viral, difícil es establecer la frecuencia de cada uno de ellos que varía de acuerdo a diversos factores por ejemplo en Inglaterra se reporta una frecuencia de 53% a la toxicidad por acetaminofén ; en este caso porque el fármaco comúnmente se ingiere con fines suicidas, en Barcelona la hepatitis B se reporta en 43% de los casos, en San Francisco un reporte propone la mayoría de casos 39% para un origen criptogénico. Sin embargo esta misma causa es reportada en la mayoría de estudios con una frecuencia de 20%. (1,2,5,6).

1. -Fármacos: El acetaminofén induce insuficiencia dependiente de la dosis con ingesta de 12 gramos; pero en el caso de personas con alcoholismo 4 gramos son suficientes para el desarrollo de la toxicidad. (6). Halotano produce falla hepática por idiosincrasia. Otras drogas relacionadas son inhibidores de la monoaminoxidasa, antiinflamatorios no esteroideos, valproato de sodio, sales de oro, clotrimazol, sulfonamidas, isoniacida, rifampicina y pirazinamida. (1,2).

2. - Virus: Es a causa más común en todo el mundo y explica el 50-70% de los casos, dentro de estos el virus de la hepatitis B representa el 25 a 75%; no todas las cepas producen insuficiencia hepática aguda pero aún se encuentran en investigación.

El virus de hepatitis A es raro, se reporta 1 a 6% pero la sobrevida en este caso es de 53 a 75% según varios estudios.

Se ha encontrado virus de la hepatitis C hasta en un 10 %, según estudios realizados en Japón buscándose intencionadamente al menos dos estudios con PCR, sin embargo se requiere de estudios en otras poblaciones para determinar el valor real del virus de hepatitis como factor etiológico de insuficiencia hepática fulminante. (7,8). En los últimos años se da importancia al virus de la hepatitis G, demostrándose su presencia hasta en 2% de los donadores y en un reporte de Santiago y colaboradores en Filadelfia se comenta su relación con insuficiencia hepática fulminante desde 5% hasta 20% (9), lo cual debe confirmarse en otros estudios ya que incluso hay quienes consideran que es improbable que el virus de hepatitis G se relacione con efecto patógeno en el ser humano. (10).

En Asia se reporta la presencia de virus de la hepatitis E complicando el tercer trimestre de embarazo en asociación con falla hepática. Es posible que en muchos de los casos catalogados como criptogénicos la etiología verdadera corresponda a algún virus aun no descubierto. (2)

3. - Causas poco frecuentes: Otras causas son los estados de hipercoagulabilidad con trombosis hepática (Budd-chiari. Algunas alteraciones metabólicas, enfermedad de Wilson, o infiltración maligna como linfomas; toxicidad por amanita phalloides y raramente hepatitis autoinmune. (1,2, 11,12).

4. -Criptogénica o idiopática: Definida por perfiles serológicos negativos para hepatitis viral, y ausencia de otras causas conocidas es llamada de tipo criptogénica o idiopática y constituye aproximadamente el 20% de los casos totales. (2).

PRESENTACION CLINICA.

La presentación inicial es inespecífica, puede haber ataque al estado general, ictericia , encefalopatía y alteraciones en las pruebas de función hepática, como incremento en las transaminasas y prolongación de los tiempos de coagulación, el incremento en la determinación de DHL (deshidrogenasa láctica) es mayor en los casos de insuficiencia hepática desencadenada por acetaminofen , mientras que la transaminasa glutámico oxalacética (TGO) es la que más se incrementa en el resto de los casos (2,6,). La hiperbilirrubinemia es marcada siendo a expensas de la directa. La encefalopatía resulta de la biotransformación y acumulación de las toxinas normalmente procesadas en el hígado,

existiendo además cambios en la permeabilidad de la barrera hematoencefalica, que contribuyen al daño, se considera que en insuficiencia hepática fulminante se pierde el mecanismo de autorregulación cerebral. La presencia de edema cerebral se encuentra hasta en un 80% de los casos siendo esta la causa principal de muerte. (2,13).

La hipertensión portal es otra acompañante de la falla hepática fulminante a pesar del curso agudo de esta patología, estudios recientes demuestran alteraciones en la velocidad de flujo portal por sonografía doppler (14). Por otra parte la de ascitis se reportaba infrecuentemente, actualmente esta bien documentada en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante, así mismo otra complicación conocida es la peritonitis bacteriana espontánea Chu y cols la reportan en 31.7 %, siendo incluso más frecuente que en los pacientes con cirrosis hepática (7), en un estudio reciente de Dhiman y cols se reporta en un 28.9% (15).

Los procesos infecciosos asociados a falla hepática fulminante se han reportado hasta en un 80%, Rolando y cols demuestran 50% de incidencia de episodios neumónicos, 26% de bacteremias y 22% de infecciones del tracto urinario. Siendo el estafilococo aureus el patógeno más común, candida albicans se ha documentado con una frecuencia de 30% del total de las infecciones y tiene una correlación importante con la presentación de insuficiencia renal. (1,2).

Las alteraciones inmunológicas como bajos niveles de C3 - C5, y la producción de citoquinas por las células de Kupffer, además de las altas concentraciones de factor alfa de necrosis tumoral e interleucina -6 son los hallazgos más frecuentes en los procesos infecciosos. (1, 2, 16).

Las alteraciones metabólicas y electrolíticas más frecuentes incluyen: hipoglucemia, secundaria a gluconeogénesis inefectiva, y disminución de los depósitos de glucógeno. En el inicio de la patología se presenta hipopotasemia y alcalosis respiratoria, resultantes de alteraciones en la excreción renal de potasio e intercambio por iones hidroxilo. La hiponatremia también es común por una retención hídrica excesiva. (1,2).

Tardíamente se reporta la presencia de acidosis metabólica, siendo esta no solo manifestación de hipoxia tisular, sino que existe una contribución bien documentada de producción de lactato a nivel cerebral y pulmonar, relacionados con daño pulmonar, por lo que la hipertactemia sistémica causa acidosis metabólica. (17).

Por otro lado existe una depleción de volumen circulante con deshidratación además de disminución de la autorregulación vascular que produce vasodilatación sistémica con hipotensión asociada a pesar del incremento en el gasto cardíaco, con alteraciones en la liberación y consumo de oxígeno. (16,18).

Las alteraciones de la coagulación se caracterizan por disminución en la producción e incremento de consumo de factores, junto con anomalías plaquetarias y disminución en la depuración por el hígado de los mecanismos de fibrinólisis. (1,2,19).

En la falla hepática fulminante la insuficiencia renal es la alteración orgánica más frecuente: 40-85%, las causas que la inducen son la depleción de volumen, disminución de la perfusión renal, incremento de la reabsorción de sodio, acumulación de sustancias como ácidos biliares y bilirrubinas, agentes nefrotóxicos como antibióticos, analgésicos y medio de contraste, todas estas agresiones desencadenan daño renal cuyas manifestaciones más frecuentes son: síndrome hepatorenal, necrosis tubular aguda e insuficiencia prerenal. (20).

La necrosis hepática masiva originada por la apoptosis esta en relación particularmente al factor de necrosis tumoral, existiendo algunos estudios experimentales encaminados a investigar la patogénesis y fármacos que prevengan la misma en estos pacientes, se conoce el incremento importante de interleucinas en particular IL - 6 y factor de necrosis tumoral alfa I y II pero además hay aumento de sus receptores, por lo que en estudios recientes se postulan al factor de necrosis tumoral e IL-6 como posibles marcadores pronósticos de la enfermedad (21, 22, 23, 24,25).

PRONOSTICO.

El pronóstico asociado a insuficiencia hepática fulminante es generalmente malo, la mortalidad reportada es de 80%. La interacción entre diversas variables y la mortalidad es interesante y se ha reportado en realidad en pocos estudios pero estos sirvieron para normar los criterios de selección de pacientes candidatos a trasplante hepático.

El estudio de O' Grady publicado en 1989 aporta los factores que más se aceptan actualmente como indicadores pronósticos: el tiempo de protrombina es el de mayor importancia (26), el mismo autor reporta el curso de la patología como otro factor pronóstico y establece la clasificación que actualmente se usa para insuficiencia hepática fulminante (1,3).

Bernuau y colaboradores en 1986 reportan nuevamente el tiempo de protrombina como factor pronóstico, posteriormente realiza un estudio simplificado en el que el factor V : 50% por debajo de lo normal se considera como pronóstico, de hecho la comunidad europea lo usa como criterio para trasplante hepático .(4,27).

Por último Dhiman y cols en un estudio reciente en 1998, determinan factores pronósticos como: tiempo de protrombina, edad, curso de la patología (aguda y subaguda), grado de encefalopatía(III ,IV) y niveles de bilirrubinas totales. Sin embargo es de vital importancia la predicción del pronóstico en los diferentes escenarios clínicos y geográficos para la selección adecuada de pacientes candidatos a trasplante de acuerdo con los diferentes recursos con los que se disponga en cada situación. (3, 4, 5, 27).

DIAGNOSTICO Y MONITOREO.

El diagnóstico se establece con el cuadro clínico con atención especial al curso de la patología es decir el tiempo de inicio de la encefalopatía después de la ictericia, apoyo de pruebas de laboratorio básicas para la función hepática, como son: tiempo de protrombina, bilirrubinas, transaminasas, proteínas totales, colesterol, química sanguínea, electrolitos séricos y biometría hemática. No todos los pacientes cursan con hepatomegalia y fiebre, es posible en muchos de los casos la presencia de ascitis, a pesar del curso agudo de la patología. (1,2,15).

En la falla hepática por acetaminofen, se debe determinar los niveles séricos ya que los valores se relacionan con la magnitud de daño hepático, una concentración por encima de 300ug/ml a las 4 horas de la ingestión predice la aparición de lesión grave, mientras que una concentración menor 150 ug/ml indica pocas posibilidades de daño hepático. La hepatotoxicidad esta mediada por un metabolito tóxico reactivo que se origina a partir del compuesto original por la acción del sistema oxidativo de función mixta dependiente de citocromo P450 del hepatocito.

El monitoreo es uno de los avances más significativos dentro de las unidades de cuidados intensivos en el caso particular de esta patología la presión intracraneana (PIC) requiere de monitoreo continuo, colocando un catéter en cualquiera de los espacios propios para la medición de la PIC siendo el espacio epidural en el que se presentan menos complicaciones infecciosas (3.8%), pero el catéter intraventricular es el de mayor precisión y sirve además para drenaje de líquido como medida terapéutica. La PIC debe mantenerse siempre por

debajo de 20mmHg, y además hay posibilidad de monitorizar la presión de perfusión cerebral la que debe mantenerse por arriba de 60mmHg. Davies y colaboradores demostraron que cuando la presión intracraneana excede los 35 mmHg y se mantiene alta en las siguientes 24 horas representa una presión de perfusión refractaria que significa mal pronóstico sin poder establecerse con claridad si el trasplante hepático es de utilidad en estos casos, pero faltan estudios que demuestren el verdadero impacto del monitoreo invasivo de la PIC en la sobrevida de los pacientes con insuficiencia hepática fulminante. Además cabe señalar que debe estandarizarse adecuadamente la técnica de colocación de catéter y de medición de acuerdo a los recursos ya que en estudios reportados se comenta una correlación tomografica con PIC de 60 a 75%. (1,28,29).

Por otra parte el monitoreo no invasivo como la tomografía axial computarizada (TAC) o el doppler transcraneal, la tomografía con emisión de positrones o la resonancia magnética son de utilidad sin que puedan realizarse con frecuencia en comparación con la PIC es posible monitorizar continuamente. La medición de la saturación venosa de sangre yugular es un auxiliar para determinar la utilización de oxígeno por el cerebro pero esta es una practica cada vez menos aceptada (28.)

TRATAMIENTO.

I.-Se deberá realizar soporte vital de acuerdo con lo establecido: permeabilidad de la vía aérea, soporte ventilatorio y circulatorio. Siendo preferible la intubación para protección de la vía aérea en pacientes con encefalopatía grado III en adelante. (1,2)

II.- El manejo del edema cerebral, que es la causa principal de muerte debe realizarse bajo monitoreo neurológico, con reducción de la presión intracraneana. Las medidas aceptadas son: Hiperventilación, uso de manitol siendo efectivo para el control de la presión intracraneana en el 60% de los casos (28). Si no hay mejoría se debe considerarse la administración de barbitúricos del tipo: tiopental el que tiene la ventaja de una acción rápida y no requerir ajuste para la función renal, pero como desventaja se encuentra la hipotensión y la dificultad para valorar adecuadamente el deterioro neurológico. El desarrollo de hipertensión intracraneana indica la necesidad de trasplante a corto plazo. Una medida extrema para el manejo de hipertensión intracraneana refractaria es la hepatectomía total con derivación porto cava. (1,28).

Otras medidas terapéuticas como la hipotermia moderada pueden ayudar. el flumazenil no esta estandarizado ni se ha comprobado su efectividad con excepción de los pacientes en quienes se documente el uso de benzodiazepinas, la infusión de prostacilinas como vasodilatadores no producen mejoría de la presión de perfusión cerebral por lo que esta medida no es aceptada (28).

III.- Otras alteraciones que deben considerarse son:

A.- Circulación sistémica, hay diversas causas que pueden influir en su mantenimiento, por lo que se debe sostener una adecuada volemia, resistencias vasculares y gasto cardíaco, de ser necesario con aminas presoras, siendo la dopexamina la droga más recomendada ya que incrementa el flujo esplácnico a nivel de microvasculatura. (1,2,19)

B.- La falla renal es la insuficiencia más frecuente por lo que una vez que se presenta deberán considerarse las medidas de sustitución, de primera instancia la filtración continua ya que es mejor tolerada, la hemodiálisis incrementa la hipotensión que es deletérea para el flujo cerebral además de que se requiere uso de heparina lo que no es conveniente para estos pacientes que cursan con alteraciones de la coagulación. Deben evitarse en lo posible los nefrotóxicos y conservar la volemia. (20).

C.- Las alteraciones de la coagulación, que caracterizan a la falla hepática fulminante deben ser tratadas para evitar sangrados que deterioren la perfusión, requiriendo de la administración de vitamina K y plasma fresco, aunque se considera que solo en caso de hemorragia documentada o cuando se requiera de realizar procedimientos invasivos, ya que las desventajas de su uso superan los posibles beneficios. (1,2)

D.- Los procesos infecciosos comentados previamente deberán manejarse una vez documentados, el empleo de antibióticos profilácticos no es aceptado, y los estudios no apoyan su uso. (1).

E.- En el caso específico de la insuficiencia hepática inducida por acetaminofén se debe realizar lavado gástrico con administración de carbón activado o colestiramina para impedir la absorción del medicamento, así mismo el manejo con N- acetilcistina debe realizarse lo más pronto posible, dentro de las primeras 36 horas posteriores a la ingesta, después el beneficio es dudoso, la dosis es de 140mg/Kg, seguida de 70mg/Kg c/4 hrs, en forma oral o incluso intravenosa aunque la FDA aun no autoriza el uso intravenoso, en europa se usa satisfactoriamente. (30).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IV.- El apoyo de la función hepática con dispositivos bioartificiales es de gran importancia en los pacientes que requieren de trasplante, estos complementan funciones celulares requeridas como: síntesis, metabólicas y de detoxificación e incluso de excreción biliar, se utilizan dispositivos extracorpóreos en los que se colocan hepatocitos cultivados o bien porcinos que son los más usados los últimos de menor costo, también se han empleado hepatocitos de conejo, perro y otras especies de roedores solo de forma experimental, estos implementos son de apoyo transitorio siendo necesarios aun estudios para determinar su seguridad. Estos dispositivos se exponen al plasma del paciente estando separados los hepatocitos por membranas de plástico semipermeables que terminan en formas semejantes a capilares.

Hay otras formas no biológicas para el apoyo de la función hepática, comentadas en otros estudios como la hemodiálisis y plasmaféresis que no han demostrado su utilidad. (32).

V.- El trasplante hepático ortotópico es el tratamiento definitivo para los pacientes con insuficiencia hepática fulminante que no presentan regeneración de la función. Los reportes más recientes en los Estados Unidos registran una sobrevida de 70% al año del trasplante y de 60% a los 3 años. La selección de pacientes para trasplante dado la limitación de este recurso es importante por las probables complicaciones y el rechazo agudo, las indicaciones y contraindicaciones de trasplante hepático han requerido de análisis y estudio en grandes poblaciones, los criterios más aceptados son los establecidos por el Hospital escuela del Reino Unido, basados en el estudio de factores pronósticos de O' Grady siendo divididos en: toxicidad por acetaminofén y otras causas de la siguiente manera:

Insuficiencia hepática inducida por acetaminofén:

1.-pH arterial < 7.3 (independientemente del grado de encefalopatía).

O todos los siguientes criterios:

1.-Tiempo de protrombina > 100 segundos.

2.- Creatinina Sérica > 300umol/l.

3.-Encefalopatía Grado III/IV.

Insuficiencia hepática no inducida por acetaminofén:

1.-Tiempo de protrombina >100 segundos.

O alguno de los siguientes tres criterios:

1.- Inducida por hepatitis viral no A no B o inducida por halotano.

2.- Inicio de encefalopatía > 7 días de presentada la ictericia (cursos agudo y subagudo).

3.- Edad :Mayor a 10 años y menor a 40 años.

4.-Tiempo de protrombina > 50 segundos.

5.- Bilirrubins séricas > 300umol/l.

La insuficiencia hepática fulminante es en conclusión una de las patologías en las que la indicación para el ingreso y manejo en las unidades de cuidados intensivos no se cuestiona debido al curso agudo de la misma, y a la asociación con insuficiencias orgánicas , que requieren de apoyo para sostener la vida en espera de trasplante hepático . los avances en el manejo y monitoreo de esta patología tienen relevancia en la sobrevida de estos pacientes . (1,29).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACION

La insuficiencia hepática fulminante es motivo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos, desconociéndose hasta el momento en nuestro medio los indicadores pronósticos de mortalidad .

Considerando que el escenario clínico es diferente al de otras unidades de cuidados intensivos que han publicado reportes previos sobre esta patología, es de importancia el análisis de la experiencia a este respecto en la terapia intensiva de el HECMNR.

OBJETIVO GENERAL

Determinar y evaluar los indicadores pronósticos de mortalidad en insuficiencia hepática fulminante.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1.- Determinar la incidencia de insuficiencia hepática fulminante.
- 2.- Determinar la mortalidad de la insuficiencia hepática fulminante .
- 3.- Determinar la distribución de la insuficiencia hepática de acuerdo a la edad y sexo.
- 4.- Determinar la etiología de la insuficiencia hepática fulminante.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS

Se consideraron a los pacientes ingresados en la Terapia intensiva del Hospital de Especialidades de el Centro Médico Nacional "La Raza", en un período comprendido entre el 1 de enero de 1997 al 31 de julio de 2001. Para el establecimiento de falla hepática fulminante se tomo en consideración la ausencia de hepatopatía previa , y la presencia de encefalopatía Grado II al IV dentro de los primeros 7 hasta 26 semanas de iniciada la ictericia , según las definiciones de la patología establecidas por O' Grady y Bernuau , los datos se obtuvieron revisando el expediente clínico.

Los pacientes aceptados fueron mayores de 18 años de ambos géneros, excluyéndose a aquellos que no contaran con expediente clínico completo y a pacientes con otras causas de edema como: Traumatismo craneoencefálico o con accidente vascular cerebral.

Se revisó el expediente clínico para conocer las variables que se dividieron en dos: estáticas y dinámicas, dentro de cada una de ellas se consignaron a los pacientes en diferentes grupos de acuerdo a las variables.

Variables estáticas:

- 1.- Etiología : Considerando los factores etiológicos reportados previamente en la literatura.
- 2.- Edad :
 - A).- Menor de 30 años
 - B).- Mayor de 30 años .
- 3.- Género :
 - A).- Masculino.
 - B).- Femenino.
- 4.- Curso de la patología
 - A).- Hiperaguda: presencia de encefalopatía dentro los primeros 7 días de iniciada la ictericia.
 - B).- Aguda: encefalopatía de 8 a 28 días de iniciada la ictericia
 - C).- Subaguda presentación de encefalopatía 5 a 26 semanas de iniciada la ictericia

5.- Grado de encefalopatía

- A): Grado I: paciente tranquilo,
- B): Grado II: agitación, agresividad
- C): Grado III: somnolencia
- D): Grado IV: coma.

Variables dinámicas:

1.- Tiempo de protrombina medida en segundos estableciéndose los siguientes grupos :

- A).- 51-60 segundos
- B).- 61-100 segundos
- C).- Más de 100 segundos

2.-Glucosa sérica con los siguientes grupos :

- A).- <80mg/dl
- B).- > 80mg/dl.

3.-Bilirrubinas séricas totales estableciéndose los siguientes grupos :

- A).- < 20mg/dl
- B).- > 20mg/dl.

4.- pH arterial con los siguientes grupos:

- A).-> 7.20
- B).- < 7.20

5.- Creatinina sérica :

- A).- < 3mg/dl.
- B).- > 3mg/dl.

6.- Leucocitos :

- A).- < 4000
- B).- > 4000-10,000
- C).- > 10.000.

7.- Plaquetas :

- A).- > 100,000
- B).- < 100,000
- C).- < 50,000.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8.- Albúmina sérica :

A).- > 3 g/dl

B).- < 3g/dl.

9.- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO):

A).- >3000unidades.

B).- < 3000 unidades.

Ambas variables estáticas y dinámicas se registraron al ingreso. Distribuyéndose a los pacientes en los diferentes grupos antes expuestos para facilitar el análisis estadístico.

Todos los pacientes se manejaron en la unidad de cuidados intensivos con apoyo vital y manejo convencional para esta patología, así mismo se realizo monitoreo continuo de constantes vitales sin incluir monitoreo de presión intracraneana, de requerirlo se proporcionó apoyo para sustitución de la función renal con hemodiálisis y a todos los pacientes se brindó manejo nutricional si sus condiciones hemodinámicas eran adecuadas.

El análisis estadístico se realizo comparando variables con Chi cuadrada y prueba exacta de Fisher con valor de significancia para $p < 0.05$ para establecer los indicadores pronósticos de mortalidad .

Así mismo se determinó por razón de momios las variables asociadas a mayor posibilidad de muerte (valores iguales o superiores a 1) y variables asociadas a factor de protección para la mortalidad (valores menores a 1).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 13 pacientes. Durante un período comprendido entre el 1 de enero de 1997 al 31 de julio de 2001.

La mortalidad general fue de 11 pacientes (84%) y la sobrevivida fue de 2 pacientes (16%).

La insuficiencia hepática fulminante correspondió a 1.8% del total de los ingresos durante el período de estudio.

VARIABLES ESTÁTICAS.

Etiología: La distribución de la patología según la etiología fue la siguiente: hepatitis A: un paciente (8%) sin mortalidad, Síndrome de Stell : un paciente (8%), sin mortalidad, idiopática : cuatro pacientes (30%) todos murieron, intoxicación por halotano: siete pacientes (54%) todos murieron. (Tabla 1, gráfico: 1).

Edad: La edad de los pacientes se encontró en rango de 21 a 68 años, promedio de 46 años.

La distribución fue de la siguiente manera : A).- Menor de 30 años : dos pacientes (15%) sin mortalidad en este grupo . B).- Mayor de 30 años , 11 pacientes (85%), todos murieron.

Demostrándose que la edad superior a 30 años es un indicador pronóstico de mortalidad con significancia estadística: $p = 0.0003$, Fisher: = 0.01. (Tabla 2, Gráfico: 2. Gráfico 5).

Género : La patología fue más frecuente en mujeres 11 casos (85%) , que en los hombres 2 casos (15%). no existió diferencia significativa entre la mortalidad en ambos géneros ya que los sobrevivientes fueron uno para cada grupo ($p = 0.15$, Fisher = 0.29). Pero la posibilidad para mortalidad en los hombres es menor (OR: 0.10). (Tabla 2 y 3, gráfico 3).

Curso de la patología : Se distribuyó de la siguiente manera: 1.- Hiperaguda: tres pacientes con un sobreviviente (mortalidad:9%). 2.- Aguda : nueve pacientes todos murieron (mortalidad 82% . $p = 0.01$, Fisher: 0.04, OR: 3). 3.- Subaguda : un paciente

que sobrevivió (mortalidad 9%, $p = 0.31$, Fisher = 0.50, OR:3). (Tabla 2 y 3. Gráficos 4 y 5).

Considerándose el grupo de curso agudo como indicador pronóstico de mortalidad, con significancia estadística, sin embargo la razón de momios expresa el mismo factor de riesgo para mortalidad en los grupos de curso agudo y subagudo.

Grado de encefalopatía: No tuvo significancia estadística como predictor de mortalidad siendo la distribución la siguiente : G: II. un paciente (7%) el que sobrevivió . G: III: tres pacientes (23%. $p = 0.08$. Fisher : 0.25) ; todos murieron . G: IV : nueve pacientes , con un sobreviviente. (70% , $p: 0.04$, Fisher : 0.20). No fue posible determinar razón de momios debido a la distribución y número de pacientes entre los grupos. (Tabla 2).

VARIABLES DINAMICAS :

Las variables dinámicas se midieron al ingreso. No fue posible realizar comparación con valores pico por problemas para la recopilación.

Tiempo de protrombina: En este caso los pacientes se distribuyeron en tres grupos de acuerdo a los valores del tiempo de protrombina de la siguiente manera : 1).- 51-60 segundos: dos pacientes sin mortalidad en este grupo . 2).- 61-100 segundos siete pacientes de los cuales todos murieron ($p = 0.004$, Fisher = 0.02, OR: > 5), 3).- > 100 segundos cuatro pacientes , todos murieron. ($p = 0.02$, Fisher = 0.06, OR: > 3). (Tablas 4 y 5).

El tiempo de protrombina de 61-100 segundos puede considerarse como indicador pronóstico de mortalidad .

Tanto el grupo número dos como el tres se consideran con riesgo alto para mortalidad por la razón de momios expresada.

Glucosa: Se dividieron los pacientes en dos grupos 1).- Glucosa: <80mg/dl. cuatro pacientes. tres murieron y uno sobrevivió (31%, OR: 0.38). 2).- Glucosa: > 80mg nueve pacientes (69%) . uno sobrevivieron y el resto fallecieron.

No estableciéndose diferencia significativa en la mortalidad entre los dos grupos ($p = 0.53$, Fisher = 0.53). (Tablas 4 y 5).

Bilirrubinas: Se dividió a los pacientes en dos grupos 1).- <20mg/dl : seis pacientes de los cuáles dos sobrevivieron. (OR: 0.01) . 2).- >20mg/dl : siete pacientes todos

murieron, no presentándose diferencias significativas entre los dos grupos para la mortalidad. ($p = 0.11$, Fisher = 0.19). (Tablas 4 y 5)

pH arterial: En este caso los pacientes se dividieron en dos grupos 1).- $pH : = \acute{o} > 7.20$: dos pacientes ninguno murió (OR: 0.01) .2.- $pH : < 7.20$ once pacientes todos murieron ($p = 0.0005$, Fisher = 0.01). Por lo tanto la determinación de pH arterial < 7.20 es indicador pronóstico de mortalidad (Tabla 4, Gráfico 4.).

Creatinina: Se distribuyeron a los pacientes en dos grupos 1.- $< 3mg/dl$: Cuatro pacientes de estos dos sobrevivieron (OR: 0.38) ; 2.- $> 3mg$ nueve pacientes uno sobrevivió. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a la mortalidad ($p = 0.53$. $p = 0.53$). (Tablas 4 y 5).

Leucocitos: Se dividió en este caso en tres grupos a los pacientes 1).- < 4000 células: un paciente el cual sobrevivió cabe mencionar que este paciente contaba con patología inmunológica : Síndrome de Stell por lo que a pesar del reporte estadístico de factor protector deberá tomarse con reserva .(OR: 0.001 $p = 0.01$, Fisher : 0.25). 2).- 4000-10,000 células, siete pacientes de los cuáles uno sobrevivió . 3).- > 10.000 células , cinco pacientes, todos fallecieron (OR: 1.17 $p = 0.39$. Fisher 0.58). No hubo diferencia en cuanto a la predicción de la mortalidad en ninguno de los grupos . Siendo de mayor riesgo para la mortalidad el ultimo grupo. (Tablas 4 y 5, Gráfico 5).

Plaquetas: En este caso se distribuyó a los pacientes en tres grupos : 1). > 100.000 células: un paciente el cual sobrevivió (OR: .33 $p = 0.15$, Fisher = 0.37). 2). < 100.000 : cinco pacientes de los cuáles uno sobrevivió . 3). $= \acute{o} < 50.000$: siete pacientes todos murieron. (OR: 3.41. $p = 0.20$ Fisher = 0.40). Sin existir diferencia significativa para la predicción de la mortalidad en ningún grupo , y en el grupo uno plaquetas de más de 100.000 se establece un factor protector por la razón de momios expresada. (Tablas 4 y 5, Gráfico 5).

Albúmina: Se dividió a los pacientes en dos grupos : 1).- $> 3g/dl$, cinco pacientes con dos sobrevivientes en este grupo.(OR: 0.01). 2).- $< 3g/dl$ ocho pacientes todos murieron . Sin encontrar diferencia entre los dos grupos como predictor de mortalidad .($p = 0.051$, Fisher : 0.063). (Tablas 4 y 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TGO: Se distribuyeron los pacientes en dos grupos : 1).- > 3000u , cuatro pacientes de los cuales dos sobrevivieron. (OR = 0.01). 2).- < 3000u nueve pacientes todos los cuales fallecieron (p = 0.26 , Fisher = 0.07). sin establecerse diferencia significativa. (Tablas 4 y 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

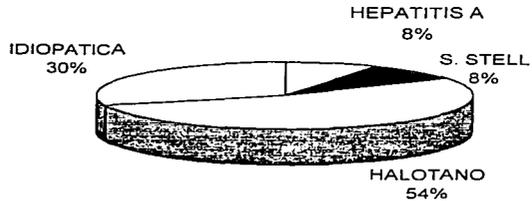
TABLA NUMERO 1.
DISTRIBUCION DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE
POR ETIOLOGIA.

Etiología	Defunción	No Defunción	Porcentaje.
Hepatitis viral "A"		1	8%
Síndrome de Stell		1	8%
Idiopática	4		30%
Intoxicación por halotano	7		54%
Total	11	2	100

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO NUMERO UNO.

DISTRIBUCION POR ETIOLOGIA



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA NUMERO 2.

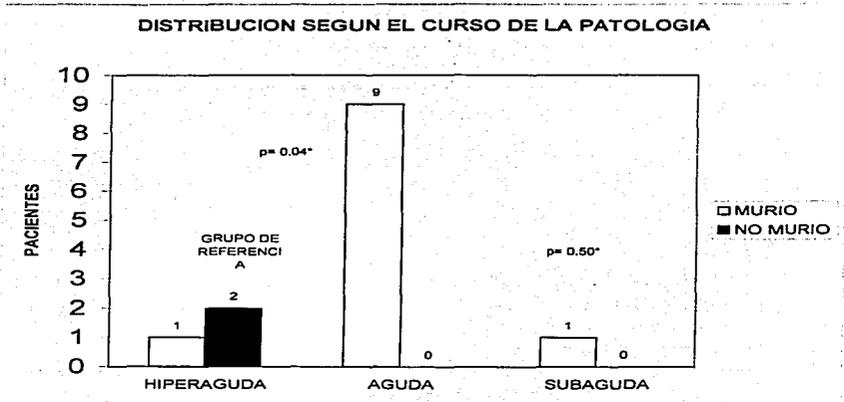
**DISTRIBUCION DE LA MORTALIDAD EN LAS VARIABLES ESTATICAS
VALOR DE CHI-CUADRADA Y PRUEBA EXACTA DE FISHER.**

Variable	Defunción. (11)	No Defunción (2)	Valor de p χ^2	Valor de p Fisher.
Edad:				
< 30 años		2		
> 30 años*	12		p= 0003	p= 0.01
Género.				
Masculino	1	1		
Femenino	10	1	p=0.15	p= 0.29
Curso de la patología				
Hiperaguda.	1	2	p= 0.01	p= 0.04
Aguda.*	9			
Subaguda.	1		p= 0.31	p= 0.50

* Indicador pronóstico de mortalidad con significancia estadística

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICO NUMERO 2



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TABLA NUMERO 3.
DISTRIBUCION DE LA MORTALIDAD EN LAS VARIABLES ESTATICAS
RAZON DE MOMIOS.
(Odds Ratio).**

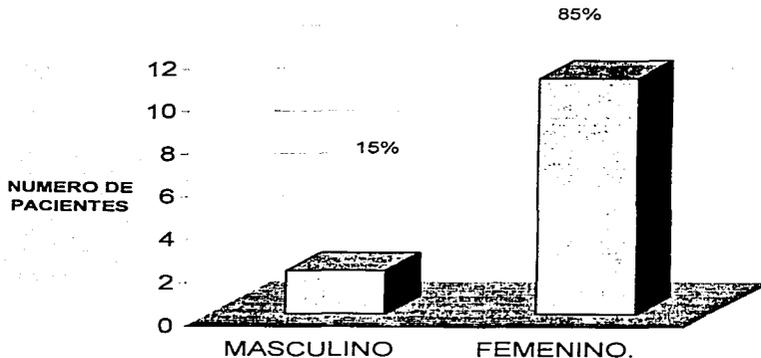
VARIABLE	DEFUNCIÓN (2)	NO DEFUNCIÓN (11)	OR
Género.			
Masculino	0 (0)	1(100%)	0.10
Femenino	11(92 %)	1(8%)	
Curso de la patología			
Hiperaguda *	1 (33%)	2 (67%)	3
Aguda	9 (100%)	0 (0%)	
Subaguda	1(100%)	0(0%)	

* Grupo de referencia.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICO NUMERO 3.

DISTRIBUCION POR GENERO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

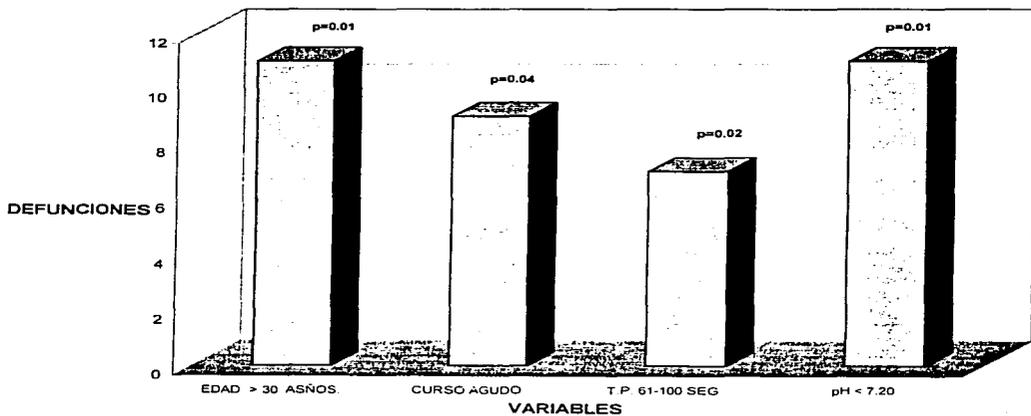
TABLA NUMERO 4.
DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN LAS VARIABLES DINAMICAS.
CHI - CUADRADA Y PRUEBA EXACTA DE FISHER

Variable	Defunción (1)	No Defunción (2)	Valor de p χ^2	Valor de p Fisher.
T.P.				
51-60 seg.	0	2		
61-100 seg *	7	0	p= 0.004	p= 0.02
> 100 seg	4	0	p= 0.02	p= 0.06
Glucosa:				
<80mg/dl	3	1		
> 80mg/dl	8	1	p= 0.53	p= 0.53
Bilirubinas T.				
< 20mg/dl	4	2		
> 20mg/dl	7	0	p= 0.011	p= 0.19
PH arterial				
>7.20	0	2		
< 7.20 *	11	0	p= 0.005	p= 0.01
Creatinina				
< 3mg/dl	3	1		
>3mg/dl	8	1	p= 0.53	p= 0.53
Leucocitos:				
< 4000	0	1	p= 0.01	p= 0.25
>4000-10.000	6	1		
>10.000	5	0	p= 0.39	p= 0.58
Plaquetas				
>100.000	0	1	p= 0.15	p= 0.37
<100.000	4	1		
< 50.000	7	0	p= 0.20	p=0.40
Albumina				
>3g/dl	3	2		
< 3g/dl	8	0	p= 0.051	p= 0.06
TGO				
>3000 U	2	2		
< 3000U	9	0	p= 0.26	p= 0.07

* Indicador pronóstico de mortalidad con significancia estadística

GRAFICO NUMERO 4.

INDICADORES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD EN
INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE



Valor de $p < 0.05$ es significativo estadísticamente por Prueba Exacta de Fisher

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

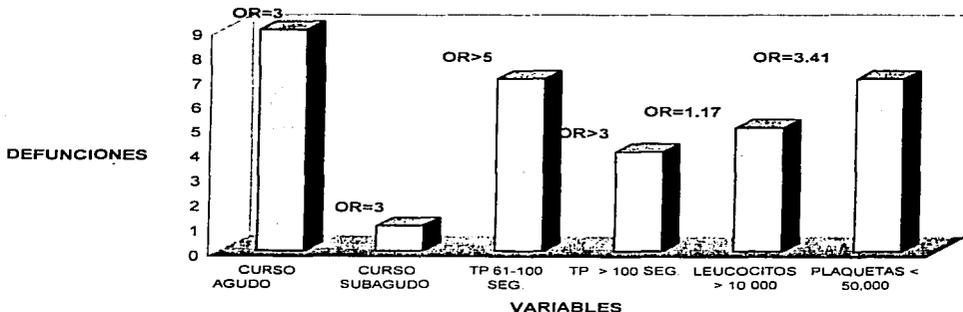
TABLA NUMERO 5
DISTRIBUCION DE LA MORTALIDAD EN LAS VARIABLES DINAMICAS.
RAZON DE MOMIOS.
(Odds Ratio).

Variable	Defunción (1)	No Defunción (2)	OR
TP			
51-60 seg.*	0 (0%)	2 (100%)	
61-100 seg.	7 (100%)	0 (0%)	>5
+ 100 seg.	4 (100%)	0 (0%)	>3
Glucosa			
< 80mg/dl	3(75%)	1 (25%)	0.38
> 80mg/dl	8(89%)	1(11%)	
Bilirubinas			
< 20mg/dl	4(67%)	2(33%)	0.01
> 20mg/dl	7(100%)	0 (0%)	
pH arterial			
<7.20	0 (0%)	2 (100%)	0.01
> 7.20	11 (100%)	0 (0%)	
Creatinina.			
< 3mg/dl	3 (75%)	1 (25%)	0.38
> 3mg/dl	8 (89%)	1(11%)	
Leucocitos			
< 4000	0 (0%)	1 (100%)	0.001
4000-10.000 *	6 (86%)	1 (14%)	
> 10.000	5 (100%)	0 (100%)	1.17
Plaquetas			
>100.000	0(0%)	1 (100%)	0.33
100.000-50.000 *	4 (80%)	1 (20%)	
< 50.000	7 (100%)	0 (0%)	3.41
Albúmina			
>3g/dl	3 (60%)	2 (40%)	0.001
≤ 3g/dl	8 (100%)	0 (0%)	
TGO			
>3000	2 (50%)	2 (50%)	0.001
<3000	9 (100%)	0 (0%)	

*Grupo de referencia.

GRAFICO NUMERO 5.

**RAZON DE MOMIOS.
FACTORES CON RIESGO DE MORTALIDAD EN
INSUFICIENCIA HEPATICA FULMINANTE**



OR (Odds Ratio): Razón de momios igual o mayor de 1 : Riesgo para mortalidad .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

En este estudio se consideraron únicamente variables al ingreso sin poder establecerse los valores pico de las variables dinámicas debido a problemas en la recopilación en el expediente consideración que deberá tomarse en cuenta para algunas variables como: glucosa ya que la ingreso casi todos los pacientes presentaban hiperglucemia siendo la hipoglucemia mejor indicador de insuficiencia hepática.

Otros estudios similares en los que también solo se toman en cuenta valores de ingreso han resultado de utilidad para determinar factores pronósticos tales como : tiempo de protrombina y pH arterial siendo el primero el que con mayor frecuencia se cita en las investigaciones y es el principal indicador para la elección de los pacientes que requieren trasplante hepático . (3,4).

VARIABLES ESTATICAS :

En nuestro estudio los pacientes que sobrevivieron fueron los más jóvenes y al igual que lo reportado en la literatura la edad es un factor pronóstico de mortalidad pero en dichos estudios se considera una edad mayor a 40 años como predictor de mal pronostico que excluye de los programas de trasplante hepático en nuestros resultados. la edad mayor a 30 años es un factor pronóstico de mortalidad sin embargo en este caso los sobrevivientes presentaron patologías que son conocidas previamente como de buen pronostico : Hepatitis A y hepatitis autoinmune : Síndrome de Stell, en esta ultima cabe mencionar que son pocos los casos reportados en la literatura y no hay pruebas que sustenten el diagnóstico , basándose el mismo únicamente en la presentación de fiebre con artritis, dermatitis y con factor reumatoide y anticuerpos antinucleo negativos excluyéndose otras patologías que sean compatibles con fiebre de origen desconocido: como es el caso de nuestro paciente, también se documento por revisión de la literatura que hepatitis fulminante se asocia ocasionalmente con síndrome de Stell . e incluso con falla orgánica múltiple con buen pronóstico (1, 11, 12). Por consiguiente los sobrevivientes en nuestro estudio son los más jóvenes pero también es posible que la etiología influyó en el pronóstico .

Es de gran importancia comentar que en cuatro casos (34%) no fue posible establecer la etiología debido a que los pacientes fallecieron tempranamente y no se encontró en el

expediente clínico antecedentes que fueran de apoyo diagnóstico, en comparación con los casos reportados en la literatura como idiopáticos (20%) en nuestro estudio el número de estos casos fue superior . (2).

En cuanto al curso de la patología nuestros resultados son semejantes a los antes expresados en la literatura siendo el curso hiperagudo con mortalidad del 9% lo que demuestra una sobrevida mayor a la previamente publicada (sobrevida 36%) (1.3). Siendo el curso agudo el que alcanzo significancia estadística en este estudio como factor predictor de mortalidad . situación que además se corrobora al establecerse factor de riesgo con OR: 3 , además este factor se demostró con la misma intensidad para el grupo de curso subagudo.

La insuficiencia hepática fulminante es más frecuente en las mujeres; pero no se encontró diferencia significativa en la mortalidad en ambos grupos , los hombres tienen menor riesgo para morir por lo que el género masculino en nuestro estudio es factor protector de mortalidad con OR: 0.10.

El grado de encefalopatía no presento significancia como indicador pronóstico de mortalidad , al menos en este estudio, situación que contrasta con lo reportado en la literatura, solo se presento un paciente con encefalopatía G:II el cual sobrevivió (paciente con síndrome de Stell), y un paciente con encefalopatía G:IV (con hepatitis viral A), fue la otra sobreviviente como podrá observarse ambos pacientes se encontraban en los extremos, por lo que no fue posible estadísticamente encontrar una adecuada relación entre el grado de encefalopatía y la mortalidad ni tampoco fue posible determinar razón de momios. Por otra parte tampoco se reporta en la literatura con precisión el valor de otras determinantes de edema cerebral como lo sería la presión intracraneana, la diferencia arterio-venosa a nivel yugular o bien la determinación de los flujos cerebrales determinados por doppler transcranial y de hecho el mismo grado de encefalopatía solo es considerado en un par de estudios como factor pronóstico y en el caso de el nuestro no fue posible determinar su adecuado valor , por lo que en futuros estudios deberán considerarse toda la gama de determinantes de edema cerebral para poder realizar una adecuada conclusión.

VARIABLES DINAMICAS .

El tiempo de protombina de 61-100 segundos, logro alcanzar significancia estadística como factor pronóstico asociado a mortalidad ; debido a que en este grupo se encontró un

número mayor de pacientes sin embargo en el grupo de > 100 segundos todos los pacientes también fallecieron, por consiguiente una determinante de tiempo de protrombina de > 61 segundos al ingreso es factor de mal pronóstico, en lo reportado a la literatura el tiempo de protrombina por arriba de 100 segundos es además un indicador de requerimiento de trasplante a corto plazo, en este estudio la distribución de los grupos considerando además de que se trata de una muestra pequeña arrojó mayor significancia para un grupo con reporte de TP: 61-100 segundos. lo mismo el factor de riesgo por razón de momios fue superior en este grupo en comparación con el de >100 segundos pero en conclusión el tiempo de protrombina es un marcador buen marcador pronóstico asociado a la mortalidad. (1, 3, 5.).

Cabe mencionar el estudio realizado por Bernauw y colaboradores en Londres en 1991, en el que evalúa al factor V de coagulación como criterio para trasplante y de hecho este factor es considerado en Europa como indicador pronóstico y de trasplante. (27).

La variable que resulto de mayor significado estadístico como factor pronostico asociado a mortalidad esto no se ha reportado en otros estudios, sin embargo en un estudio de hace varios años realizado por O' Grady y colaboradores en 1989 el pH < 7.30 se reporto como factor pronóstico de mortalidad (26). A pesar de el tamaño de la muestra la razón de momios expresada (OR:0.01), considera el pH < 7.20 como un factor protector de mortalidad significativo.

El resto de las variables no alcanzaron significancia estadística para poder ser determinantes pronósticos de mortalidad pero vale la pena realizar las siguientes consideraciones:

Para la glucosa se encontró un factor protector de mortalidad en el grupo de < 80mg/dl (OR : 0.38), sin embargo es la hipoglucemia un marcador de mal pronóstico en insuficiencia hepática pero se presenta tardíamente; en el caso de nuestro estudio la medición se realiza al ingreso y la mortalidad no varía significativamente entre el grupo que presenta hipo e hiperglucemia, por lo que es probable que si se hubiera realizado determinación pico su valor estadístico sería diferente.

En cuanto a la determinación de leucocitos se encontró como factor protector al grupo de < 4000 células (OR: 0.01) sin embargo en este grupo se encontró el paciente con síndrome de Stell patología inmunológica que cursa con leucopenia por lo que este resultado debe

tomarse con reserva, la leucocitosis mayor a 10.000 se reporto con riesgo para mortalidad (OR: 1.17).

La cuantificación de plaquetas con conteo cerca de lo normal > 100.000 tiene factor protector de mortalidad y es claro que la trombocitopenia es un factor de riesgo para mortalidad (3.41).

A pesar de el tamaño de la muestra las determinaciones de bilirrubinas $< 20\text{mg/dl}$, creatinina $< 3\text{mg/dl}$, albúmina $> 3\text{g/dl}$ y TGO $> 3000\text{u}$, presentaron una razón de momios que las identifica como factor protector de mortalidad. En el caso de las variables creatinina y albúmina son considerados en otros estudios como factores pronósticos (2), pero en el caso de este estudio el tamaño de la muestra no permitió que alcancen significancia estadística.

La mortalidad general en nuestro estudio es de el 85% , la cual es muy semejante a la previamente reportada en la literatura (80%) (1,5).

Por otro lado deberá ser motivo de futura investigación una evaluación prospectiva , tal como ha sucedido en las publicaciones de la literatura revisadas para apoyo bibliográfico de este estudio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES.

La insuficiencia hepática fulminante es una indicación de ingreso a la unidad de cuidados intensivos debido a las insuficiencias orgánicas con las que se asocia, además de ser una patología aguda, en la que de acuerdo a los factores pronósticos podremos determinar si es potencialmente reversible o de si requiere manejo con trasplante hepático para preservar la vida.

En nuestro estudio corroboramos en parte lo antes expresado en la literatura : que el tiempo de protrombina y el pH son los mejores indicadores dinámicos de la mortalidad de los pacientes con falla hepática fulminante y de la necesidad de realizar trasplante hepático a corto plazo. Dentro de las variables estáticas : la edad mayor a 30 años y el curso agudo y subagudo de la patología resultaron ser factores pronósticos asociados a mortalidad .

Debido al tamaño de nuestra muestra y a la distribución de las diferentes variables , muchas de estas no presentaron significancia estadística como factores pronósticos por lo que se decidió realizar razón de momios para poder determinar cuales de ellas pueden considerarse como factores protectores o de riesgo para mortalidad .

La insuficiencia hepática fulminante es una patología que se maneja en nuestra unidad de cuidados intensivos, en la que se reporta mortalidad semejante a la aceptada en la literatura . este estudio es de utilidad para determinar los factores pronósticos asociados a mortalidad pero el tamaño de la muestra deberá ampliarse en futuras investigaciones para sustentar conclusiones de mayor relevancia.

ANEXO 1.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

HOJA DE REGISTRO.

PACIENTE: _____

AFILIACIÓN: _____

VARIABLES ESTATICAS:

1.- **ETIOLOGIA:** _____

2.- **EDAD:** _____

3.- **SEXO:** _____

4.- **PRESENTACIÓN DE LA PATOLOGIA:** _____

5.- **GRADO DE ENCEFALOPATIA:** _____

VARIABLES DINAMICAS.

VARIABLE	INGRESO	PICO
TP		
GLUCOSA		
BILIRRUBINAS		
PH ARTERIAL		
CREATININA		
LEUCOCITOS		
PLAQUETAS		
ALBUMINA		
TGO.		

FUENTE: EXPEDIENTE CLINICO.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Rahnam.T, Hodgson H. Clinical manegement of acute hepatic failure. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 467-476.
- 2.- Bernstestein D, Tripodi J. Fulminant hepatic failure. *Crit Care Clin.* 1998; 14: 181-197.
- 3.- O' Grady JG, Schalam SW. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1995; 342: 273-275.3.
- 4.- Bernuau J, Goudeau A. Poynard T. Multivariate analysis of prognostic factor in fulminant hepatitis. *Hepatology.* 1986; 6: 648-651.
- 5.- Dhiman R, seth A. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Digest Dis Sciens.* 1998; 43: 1311-1316.
- 6.- Kuffner K., Dart R , Bodgan G. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients. *Arch Intern Med.*2001; 161:2247-2252.
- 7.- Chu M , Yeh C. Fulminant hepatic failure in acute hepatitis C increased riskin chronic carriers of hepatitis B virus. *Gut.* 1999; 45: 613-617.
- 8.- Di Bisceglie Adrian M. Seminar hepatitis C. *Lancet.* 1998 ; 351: 351-355.
- 9.- Santiago J, Muñoz H. The significance of hepatitis G virus in serum of patients with sporadic fulminant and sulfulminat hepatitis of unknow etiology. *Blood.* 1999; 94: 1460-1464.
- 10.- Myakawa Y, Mayaumi M. Hepatitis G : A true hepatitis virus or an accidental tourist ? *N Engl J Med.* 1997; 336: 795-7965.
- 11.- Dino O, Provenzano G. Giannuoli G. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J. Rheumatol.* 1996; 23: 784-785.8.-
- 12.- Nguyen K, Weisman M. Severe sore throato as a presenting symptom of adult onset Still's disease: a case series and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1997; 24: 592-597.
- 13.-Stratus G. Hansen B. Liver function, cerebral blood flow autorregulation and hepatic encephalopathy in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1997; 25: 837-839.
- 14.- Chavla Y, Sreedharan A. Portal hemodynamics in fulminant hepatic failure as assessed by duplex doppler ultrasonography. *Digest Dis Sciens.* 2001; 46: 504-508.

- 15.-Dhiman R, Makharia G. Ascities and spontanous bacterial peritonitis in fulminant hepatic failure. The Am Jour of Gastroenterology. 2000; 95: 233-237.
- 16.-Wigmore S, Walsh T. Pro-inflammatory cytokine relase and mediation of the acute phase protein response in fulminant hepatic failure. Intensive Care Med. 1998; 24: 224-229.
- 17.- Walsh T, Moellan S. Hyperlactatemia and pulmonary lactate production in patients with fulminant hepatic failure. Chest. 1999; 116: 471-47617-.
- 18.- Walsh T, Hapton P. A comparison between the Fick method and indirect calorimetry for determining oxygen consumption in patients with fulminant hepatic failure. Critic. Care. Med. 1998; 26: 1200-1207.
- 19.- Lee W. Acute Liver failure. The New Engl J Med. 1993. 329: 25: 1862- 1872.
- 20.- Eckardf K. Renal failure in liver disease. Intensive Care Med. 1999; 25: 5-14.
- 21.- Tokushige K, Yamaguchi N. Significance of soluble TNF receptor-I in acute type fulminant hepatitis. The Am J Gastroent. 2000; 95: 233-237.
- 22.-Setz K,Leifeld L. Tumor necrosis factor a in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 2000; 119: 446-460.
- 23.-Ryo K, Karmogawa Y. Significance of fas antigen-mediated apoptosis in human fulminant hepatic failure. The Am J Gastroent. 2000; 95:2047-2055.
- 24.- Nakama T, Hirano S. Etoposide prevents apoptosis in mouse liver with D-galactosemine lipopolysacharide- induced fulminant hepatic failure resulting in reduction of lethality. Hepatology. 2001; 33: 1441-1450.
- 25.- Shito M, Balis U. A fulminant hepatic failure model in the rat. Involvement of interleukin 1B and tumor necrosis factor a. Digestive Diseases and Sciences 2001; 46: 1700-1708.
- 26.- O' Grady JG, Graeme J Alexander. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989 : 97: 439-445.
- 27.- Bernuau J, Durand F. Criteria for emergency liver trasplantation in patients with viral acute hepatitis and factor V below 50% of normal. A prospective study. Hepatology. 1991; 14:49A.
- 28.- Blei A, Córdoba J. Practice Guidelines. Hepatic encephalopaty. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1968-1976.

- 29.- Miwa S, Hashikura Y. Living related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 1999; 30: 1521-1526.
- 30.- Walsh T, Hapton P. The effect of N- acetylcysteine on oxygen transport and aptake in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology*. 1998; 27: 1332,1340
- 31.- Allen J, Hassanein T. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001 : 34:447-455.
- 32.-Iwai H. Nagaky M. Removal of endotoxin and cytokines by plasma exchange in patients with acute hepatic failure. *Crit Care Med*. 1998; 26: 873-876.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA