



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

HALLAZGOS POR IMAGEN EN FALLA HEPÁTICA FULMINANTE

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN RADIOLOGÍA E IMAGEN

P R E S E N T A

JULIANA BENAVIDES LEMOS



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2011.



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.

**HALLAZGOS POR IMAGEN EN FALLA
HEPÁTICA FULMINANTE.**

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dr. Jorge Vázquez Lamadrid

JEFE DE SERVICIO Y
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE RADIOLOGÍA E IMAGEN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dra. Paulina Bezaury Rivas

ADSCRITA DE SERVICIO Y
PROFESOR ADJUNTO
DE RADIOLOGÍA E IMAGEN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

Dr. Adrián José González Aguirre

Asesor de tesis

ADSCRITO DEL SERVICIO
DE RADIOLOGÍA E IMAGEN
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"

DRA. JULIANA BENAVIDES LEMOS

Residente de Tercer Año

Servicio de Radiología e Imagen Molecular

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Autor de tesis

A mis padres porque gracias a ellos soy lo que soy, gracias por creer en mis sueños y porque siempre me han apoyado en todo; ¡por ustedes estoy aquí!

A mis hermanos por su apoyo y comprensión.

A mi abuelita por ser un gran ejemplo y por ser el pilar de la familia; ¡gracias por todo!

A Mariana y Nicolas por ser mi inspiración. Los amo.

A León por ser como es, por todo lo que me da y porque la vida nos dio la oportunidad de coincidir.

A la Sra. Magda, Diego y a Daniel, por ser mi familia en México.

A Ariel y Juan Carlos por su ayuda cuando más la necesite.

A mis compañeros y amigos por su apoyo y por ayudar a que esta experiencia fuera maravillosa.

A mis amigos y amigas que están lejos, porque a pesar de la distancia los siento muy cerca.

Y por último agradezco a esa persona que me dio el mejor regalo: seguir viendo...

ÍNDICE

MARCO TEORICO

1. Definiciones	7
1.1 Clasificación	7
2. Fisiopatología	9
3. Etiología	10
3.1 Infecciones virales	11
3.1.1 Virus Hepatitis A	11
3.1.2 Virus Hepatitis B	12
3.1.3 Virus Hepatitis D o Delta	13
3.1.4 Virus Hepatitis E	13
3.1.5 Virus Hepatitis C	14
3.1.6 Otros	14
3.2 Drogas y toxinas	14
3.2.1 Paracetamol (Acetaminofén)	15
3.2.2 Tóxicos	16
3.2.3 Exposición a disolventes industriales	17
3.2.4 Otros tóxicos hepáticos	17
3.3 Cardiovasculares	18
3.3.1 Necrosis isquémica hepática	18
3.3.2 Síndrome de Budd – Chiari	18
3.4 Metabólicos	19
3.4.1 Esteatosis microvesicular	19
3.4.2 Falla hepática asociada al embarazo	19
3.4.3 Enfermedad de Wilson	20
3.5 Misceláneos	20
3.5.1 Infiltración neoplásica masiva del hígado	20
3.5.2 Hepatitis autoinmune	20
4. Presentación clínica y diagnostico	21
5. Manejo y tratamiento	25
6. Pronostico	27
7. Justificación	31
8. Objetivos	31
9. Materiales y métodos	31
9.1 Tipo de estudio	31
9.2 Universo	31
9.3 Criterios de inclusión	32
9.4 Criterios de exclusión	32
10. Procedimientos	32
11. Resultados	33
12. Discusión	41
13. Conclusiones	41
14. Bibliografía	42

HALLAZGOS POR IMAGEN EN FALLA HEPÁTICA FULMINANTE

La falla hepática aguda, es un síndrome clínico poco frecuente, sin embargo representa una condición clínica que requiere diagnóstico y manejo urgente. A pesar del manejo intensivo su mortalidad continúa siendo alta llegando a reportarse hasta en un 80% de los casos, siendo el trasplante hepático el único tratamiento eficaz en aquellos pacientes en los cuales hay baja posibilidad de recuperación espontánea.

En Estados Unidos su incidencia es de aproximadamente 2300 a 2800 casos al año y constituye el 6% de las causas de trasplante hepático en adultos.

1. DEFINICIONES

La falla hepática se define como la presencia de daño hepático, agudo severo que deteriora la capacidad de síntesis hepática y presencia de encefalopatía en personas previamente sanas, aunque se considera que un paciente cirrótico compensado no necesariamente debe excluirse (Enfermedad de Wilson, hepatitis autoinmune, reactivación de Hepatitis B o la superinfección por virus delta en un paciente con virus B).

El síntoma que define al síndrome es el desarrollo de encefalopatía, otros elementos importantes son la alteración de los factores de coagulación y la presencia de ictericia.

1.1 CLASIFICACIÓN

HEPATITIS AGUDA GRAVE: hepatitis aguda, asociada a deterioro en tiempo de protrombina (<50%, de pacientes), sin presencia de encefalopatía. Tiene buen pronóstico. Se considera el paso previo al desarrollo de falla hepática fulminante por lo cual debe hacerse un adecuado seguimiento a estos pacientes.

FALLA HEPÁTICA FULMINANTE: en 1970 Trey and Davidson describieron una situación clínica como consecuencia de daño hepático severo y aparición de encefalopatía dentro de las 8 semanas posteriores a la aparición de los síntomas. En 1986 Gimson define falla hepática de inicio tardío aquella en la cual la encefalopatía aparece tras 8 semanas de iniciados los síntomas.

Bernuau y colaboradores del Hospital Beaujon de Clichy en Francia, definieron a la FHF como la aparición de encefalopatía dentro de las 2 semanas desde que aparece la

ictericia. Estos autores a su vez definen a la falla hepática subfulminante como aquella que aparece entre la 2ª y la 12ª semana tras la presencia de ictericia. (Tabla 1).

En 1993 O'Grady y colaboradores, del King's College Hospital de Londres proponen una nueva clasificación, basada en el tiempo de inicio de la encefalopatía en relación a la presencia de ictericia, dividiéndola en 3 subgrupos: (Tabla 2)

Falla hepática hiperaguda: desarrollo de encefalopatía en los primeros 7 días tras la aparición de la ictericia. Estos pacientes presentan mejor sobrevida con manejo médico.

Falla hepática aguda: pacientes que desarrollan encefalopatía entre los 8 y 28 días de la aparición de ictericia. La sobrevida disminuye con manejo médico llegando a ser solo del 7%.

Falla hepática subaguda: la encefalopatía se presenta luego de la 4 semana de inicio de la ictericia.

	HEPATITIS AGUDA GRAVE	FALLA HEPÁTICA FULMINANTE	FALLA HEPÁTICA SUB-FULMINANTE
ENCEFALOPATÍA	Nunca	Siempre	Siempre
INICIO ENCEFALOPATÍA	No	Menor a 2 sem	Mayor a 2 sem
SOBREVIDA	Excelente	40%	Menor 20%
FALLA RENAL	Raro	Infrecuente	Frecuente
SECUELAS HEPÁTICAS	Raro	Raro	Frecuente
EDEMA CEREBRAL	Nunca	Muy frecuente	Frecuente
INFECCIONES	Raro	Común	Común
HIPOGLUCEMIA	Posible	Frecuente	Raro
DISFUNCIÓN ORGÁNICA	No	Frecuente	Frecuente

Tabla 1. Características de FHF propuesta por Bernuau et al.

	HIPERAGUDA	AGUDA	SUBAGUDA
ENCEFALOPATÍA	Si	Si	Si
PERIODO E/I	- 7 días	- 28 días	>28 días
EDEMA CEREBRAL	Frecuente	Frecuente	Infrecuente
BILIRRUBINA	↑	↑↑	↑↑
T PROTROMBINA	Prolongado	Prolongado	Menos prolongado
PRONÓSTICO	Moderado	Malo	Malo

Tabla 2. Características de FHF propuesta por O'Grady

2. FISIOPATOLOGÍA

La falla hepática ocurre cuando la muerte de hepatocitos sobrepasa la capacidad de regeneración hepática, lo cual lleva a apoptosis y necrosis.

La apoptosis se asocia con contracción nuclear pero sin ruptura de la membrana celular.

La necrosis se asocia con consumo del ATP lo que resulta en células edematosas que eventualmente se rompen, liberando el contenido intracelular y produciendo inflamación secundaria.

La mayoría de causas de falla hepática resulta invariablemente en apoptosis o necrosis. El resultado clínico de este daño celular es una enfermedad catastrófica que puede evolucionar rápidamente a coma y a la muerte secundaria a falla multiorgánica.

La apoptosis ocurre tras la activación de caspasas, tras el daño mitocondrial oxidativo. La cascada de las caspasas se activa a través de varias citoquinas, como el factor de necrosis tumoral alfa y el ligando Fas, a través de receptores en la membrana celular de los hepatocitos. Cualquier daño que induzca apoptosis, puede llevar a necrosis celular, especialmente si el daño mitocondrial produce depleción de ATP.

Los procesos que incrementan el estrés oxidativo producen necrosis más que apoptosis, debido al extenso daño mitocondrial y a la inhibición de la cascada proapoptótica de las caspasas. Otros factores que regulan la muerte de hepatocitos incluyen al óxido nítrico, glutatión, tirosinasa, factores de transcripción y varias citoquinas pro y antiinflamatorias como el interferón y las interleucinas 10 y 12.

Tras la necrosis inicial, la regeneración de hepática no es capaz de compensar la pérdida de función, apareciendo los signos de insuficiencia hepatocelular, los cuales van a depender de la incapacidad de sintetizar proteínas (por ejemplo, factores de coagulación), del descenso progresivo en la depuración de sustancias tóxicas y en la incapacidad hepática para regular el metabolismo de los hidratos de carbono. El resultado final de estas alteraciones es el desajuste en el equilibrio homeostático.

Sin embargo a diferencia de los pacientes con hepatopatías crónicas, en la falla hepática aguda si se detiene la necrosis hepática y se inicia la regeneración de los hepatocitos, el cuadro va a ser potencialmente reversible, siendo habitual la recuperación funcional y estructural del parénquima hepático.

3. ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de la falla hepática, varían de acuerdo a su ubicación geográfica, siendo la causa más frecuente a nivel mundial las hepatitis virales (principalmente el virus A y virus B) siendo estos la causa más común en Asia y países en desarrollo; la sobredosis de medicamentos, principalmente con paracetamol, es la causa más frecuente en Europa y Estados Unidos (50-70%); las reacciones idiosincráticas a los medicamentos, ingesta de toxinas y desordenes metabólicos son otras de las causas comunes.

A pesar del avance en técnicas diagnósticas, los casos indeterminados continúan siendo entre el 5 -19% del total de casos. En general las causas se pueden clasificar en seis categorías. (Tabla 3).

1. INFECCIONES VIRALES

Virus hepatotropos: Virus hepatitis A, B, D y E.

Otros: CMV, Epstein-Barr, Herpes Simplex, Varicela, Adenovirus y virus de fiebre hemorrágica.

2. DROGAS Y TOXINAS:

Relacionada a dosis: Paracetamol, tetracloruro de carbono, Amanita phalloides, fósforo amarillo, toxina de Bacillus cereus, AINES, sulfonamidas, tetraciclina y otros antibióticos, éxtasis, remedios herbales.

Idiosincrático: Halotano, Isonizida, Rifampicina, Ácido valproico, Disulfiram.

3. CARDIOVASCULAR:

Falla ventricular derecha, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva, hígado de shock, golpe de calor.

4. METABÓLICO:

Hígado graso agudo del embarazo, enfermedad de Wilson, síndrome de Reye, Galactosemia, intolerancia hereditaria a la fructosa, tirosinemia, síndrome HELLP

5. MISCELÁNEOS:

Infiltración maligna (linfoma o metástasis), hepatitis autoinmune.

6. INDETERMINADA

Tabla 3. Etiología de la falla hepática

Identificar la etiología de la falla hepática es un punto crítico, ya que de acuerdo a la etiología se instaurara el manejo específico, se incluirá o se excluirá a posibles candidatos para trasplante hepático y se definirá el pronóstico de estos pacientes. Es por esto que dichos pacientes deben referirse a un centro especializado y deben tomarse de rutina al ingreso exámenes para las causas más comunes: anti-HVA IgM, antígeno de superficie VHB, antígeno core IgM VHB, IgM para Epstein-Barr, IgM

antiCMV, IgM anti HSV1 y anti HSV2 y anticuerpos anti VHC, títulos de autoanticuerpos y niveles de gammaglobulinas.

3.1 INFECCIONES VIRALES

Las hepatitis virales constituyen una de las principales causas de falla hepática, llegando a reportarse en algunas series hasta 70% casos de acuerdo a la ubicación geográfica. A pesar de esto menos del 5% de estas infecciones progresan a falla hepática, los pacientes con enfermedad hepática previa o ancianos son los que mayor riesgo tienen de desarrollar falla hepática. En Estados Unidos de acuerdo al grupo de estudio ALF que se realizó en la década pasada, las hepatitis virales constituían aproximadamente el 1% de falla hepática en casos de hepatitis A y B y casi no se observó en hepatitis C. En este grupo 7% fue causado por hepatitis B, 3% a hepatitis A y hubo un solo caso de hepatitis C.

La disminución en Estados Unidos, en la incidencia de casos de hepatitis virales y por lo tanto de casos de falla hepática se relaciona con programas de vacunación que incentivan la aplicación de las mismas desde la infancia.

3.1.1 Virus de Hepatitis A

La mayoría de infecciones en niños y adolescentes son asintomáticas y anictéricas. Los síntomas aumentan en frecuencia con la edad. El riesgo de una evolución clínica fulminante es muy bajo (1 caso por cada 1000-10000 casos de hepatitis aguda) y se asocia a edad >40 años y a enfermedad hepática preexistente. De las hepatitis víricas que pueden evolucionar a falla hepática fulminante, es la que tiene mejor pronóstico, con una supervivencia mayor al 40%.



Paciente femenina de 35 años con FHF de etiología viral por virus Hepatitis A. Fig. a) US abdomen con presencia de ascitis. b) Imagen que muestra flebografía de vena hepática previo a biopsia transyugular. c) Tomografía de abdomen con presencia de ascitis. d) Tomografía de cráneo que evidencia edema cerebral.

3.1.2 Virus de Hepatitis B

Hasta 1.2% de las hepatitis agudas B sintomáticas evolucionan a falla hepática fulminante. En la mayoría de series publicadas el virus B, solo o en coinfección – sobreinfección con el virus delta es el principal virus en casos de fallo fulminante, especialmente en zonas con alta prevalencia. El pronóstico es peor que en los casos de hepatitis A con una supervivencia estimada de 20-30%.

La mayoría de casos es en personas jóvenes con factores de riesgo: adictos a drogas o con parejas portadores crónicos del virus. En algunos casos son portadores crónicos de variedad mutantes, en los que aparentemente no hay replicación viral.

Se ha observado además la reactivación con evolución a falla hepática fulminante en pacientes portadores crónicos que se someten a tratamientos inmunosupresores o a quimioterapia.

El diagnóstico de la hepatitis aguda por virus B, se realiza mediante la detección de anticuerpos anticore IgM (antiHBc IgM), dado que hasta en 20% de los casos el antígeno de superficie del virus (HbsAg) no es detectable por métodos convencionales, ya que por mecanismos inmunológicos, responsables de la necrosis hepática, se produce una eliminación rápida de dicho antígeno. Este mecanismo además explica la baja tasa de reinfección en el injerto cuando se realiza un trasplante urgente por falla fulminante asociada a virus B.

3.1.3 Virus de Hepatitis D o Virus Delta

El virus delta es una partícula viral de ARN defectuosa, que requiere del virus B para su replicación.

Puede existir de dos formas: como coinfección en la cual ambos virus son adquiridos de manera simultánea en un paciente previamente sano; o como sobreinfección en la que el virus delta infecta a un portador crónico del virus B.

Entre un 50 y 70% de los casos son producidos por coinfección. Clínicamente la hepatitis por coinfección es similar a la producida por el virus B, sin embargo tiene mayor riesgo de desarrollar un curso fulminante.

Los casos de sobreinfección tienen una mortalidad elevada, y quienes sobreviven evolucionan a una hepatopatía crónica y cirrosis. Ocasionan aproximadamente el 25-50% de las hepatitis por virus delta.

Los adictos a drogas endovenosas son la población más afectada.

3.1.4 Virus de Hepatitis E

Hasta su clonación a comienzo de la década pasada, era el agente etiológico de las llamadas hepatitis noA, noB de transmisión entérica, que cursan como brotes

epidémicos en países en desarrollo como India, Pakistán, México, Rusia y países al norte de África.

Presenta un alto riesgo de evolución hacia falla fulminante cuando afecta a mujeres embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre, llegando a tener una mortalidad hasta del 20%.

Por lo demás su comportamiento clínico es similar al de la hepatitis A, con la que comparte su transmisión oral-fecal, y su evolución hacia la resolución en la fase aguda, ya que no existe evolución crónica ni estado de portador.

La presencia de anticuerpos antiHEV IgM, confirma el diagnóstico.

3.1.5 Virus de la Hepatitis C

Es responsable de la mayoría de casos de hepatitis noA, noB relacionadas con transfusiones sanguíneas y de hasta un 50% de las hepatopatías crónicas noA, noB en pacientes sin antecedentes de exposición parenteral al virus.

Evoluciona frecuentemente a la cronicidad, de la cual deriva su morbilidad por el riesgo de transformación cirrótica.

Su evolución a hepatitis fulminante es muy infrecuente.

3.1.6 Otros virus

Virus Herpes Simple tipo 1 y 2: la lesión hepática es rara y ocurre generalmente en el contexto de infecciones generalizadas en pacientes inmunosuprimidos.

La sospecha diagnóstica de infección por estos virus obliga a iniciar tratamiento con Aciclovir endovenoso.

Virus Varicela Zoster: es rara y afecta a pacientes inmunosuprimidos. Se asocia a neumonía varicelosa. Su tratamiento es con Aciclovir endovenoso.

Virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus: cuadros mononucleósicos con afección hepática leve, rara vez causan falla hepática fulminante.

3.2 DROGAS Y TOXINAS

La falla hepática inducida por toxinas o fármacos se puede dividir en dos categorías:

Hepatotoxicidad directa o intrínseca la cual produce necrosis hepatocelular dosis dependiente, en la cual el periodo de exposición al fármaco y la presencia de toxicidad

o periodo latente es corto y es consistente de persona a persona y en modelos animales, en la mayoría de casos es el compuesto en sí mismo o uno de sus metabolitos el que causa el daño hepático.

Hepatotoxicidad idiosincrática: es impredecible y no hay una relación constante entre la dosis y ocurrencia o severidad de la hepatotoxicidad. El periodo latente es variable e impredecible. Se puede presentar como hipersensibilidad mediada por mecanismos autoinmunes o como lesión metabólica. Generalmente ocurre en las siguientes semanas tras haber iniciado el fármaco, sin embargo puede ocurrir tras meses o años de uso o incluso tras haber dejado de usar el medicamento.

Es la causa más común de falla hepática aguda en los Estados Unidos (>50%). Entre los medicamentos el Paracetamol (Acetaminofén) es la causa más común observándose hasta en un 46% de los casos.

3.2.1 PARACETAMOL (ACETAMINOFÉN)

Ningún fármaco de prescripción causa tantas muertes como el Paracetamol, un medicamento sin receta de uso común, conocido desde 1960. Es la principal causa de falla hepática aguda en Estados Unidos, Gran Bretaña y la mayoría de países Europeos. Aunque su pronóstico en general es mejor que para las otras causas de falla hepática, tiene un porcentaje de mortalidad de hasta un 30%.

La sobredosis de paracetamol puede ser accidental o como intenso suicida, se dice que basta con una dosis única >12gr para provocar toxicidad hepática letal, aunque también se ha descrito toxicidad con 5gr en pacientes con antecedentes de alcoholismo crónico.

Al tomar paracetamol en dosis terapéuticas, el 90% es conjugado a sulfato y ácido glucorónico en el hígado y se excreta por orina, cerca de 9% del paracetamol consumido se convierte por vía oxidativa al metabolito N-acetil.p-benzoquinoneimina (NAPQI), el cual es un metabolito tóxico, que puede actuar como una molécula antioxidante o como molécula electrófila. Generalmente se conjuga rápidamente con el glutatión intracelular, se procesa y se excreta como ácido mercaptúrico y conjugados de cisteína por la orina.

La toxicidad ocurre cuando hay alteraciones en la vía metabólica, y la causa más común es por sobredosis del fármaco, ya que sobrepasa el proceso de detoxificación

hepática, otra causa es la disminución en las reservas de glutatión como se ve en pacientes desnutridos y alcohólicos crónicos.

Al producirse grandes cantidades de NAPQI y cuando las reservas de glutatión han disminuido más del 70%, el NAPQI libre reacciona con los hepatocitos ocasionando daño hepatocelular.

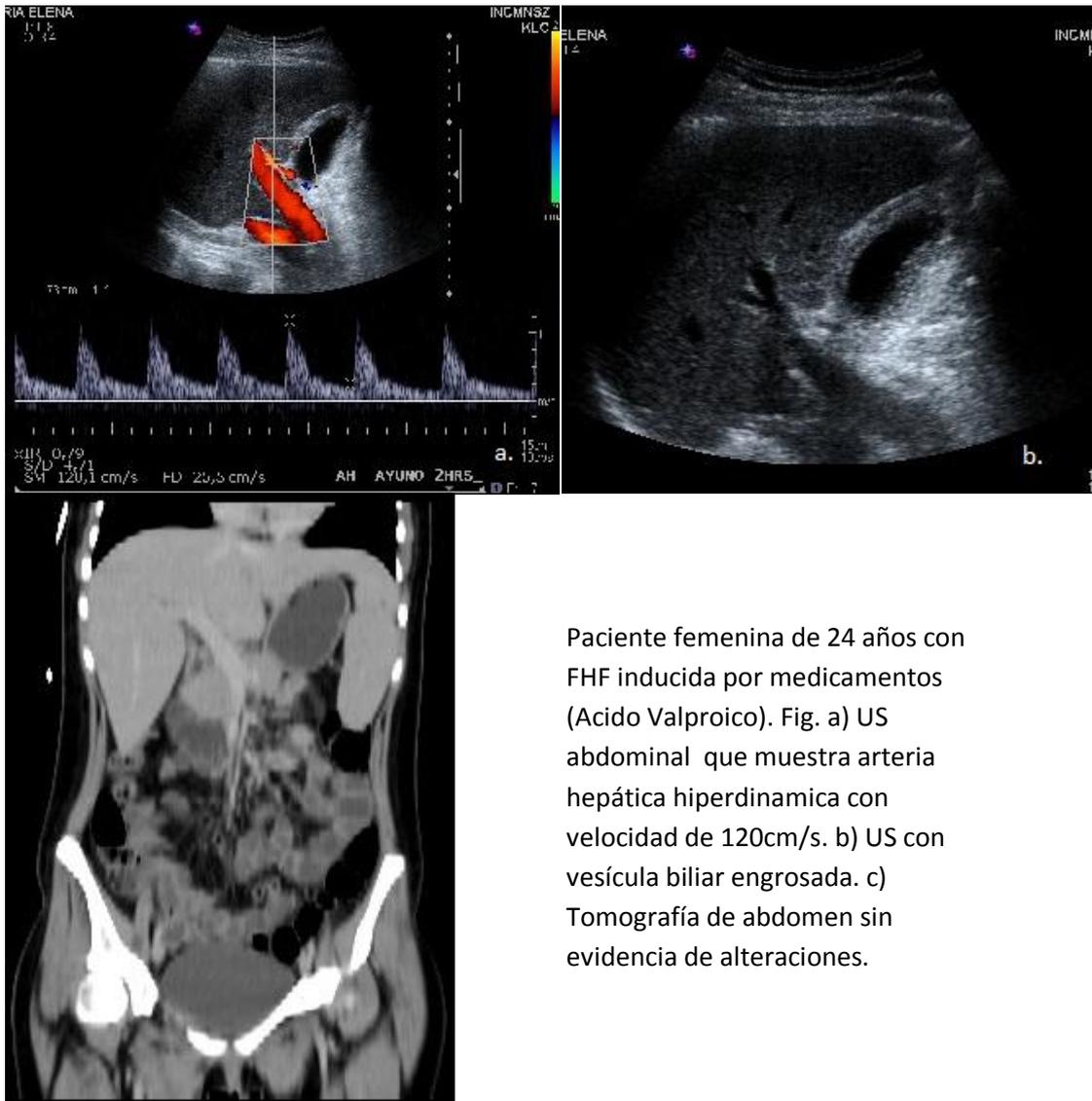
La falla hepática por paracetamol tiene un curso predecible, durante las primeras 24 horas los pacientes se encuentran asintomáticos (Etapa 1), aunque pueden desarrollar náusea, vómito y malestar general; los análisis de laboratorio usualmente son normales y los síntomas si se presentan, resuelven espontáneamente. Tras 36 a 72 horas hay manifestaciones clínicas y de laboratorio de hepatotoxicidad (Etapa 2). Los pacientes se presentan con dolor abdominal, hepatalgia y elevación de aminotransferasas (AST y ALT), tiempo de protrombina elevado (TP) y las bilirrubinas altas. Entre las 72 a 96 horas (Etapa 3), se presenta la encefalopatía, coagulopatía, hiperbilirrubinemia, falla renal y acidosis láctica. Esta es la etapa más crítica y la mortalidad se asocia a falla orgánica múltiple. Los pacientes que sobreviven a la etapa 3, entran en fase de recuperación, la cual se completa aproximadamente entre el día 7 y 14 tras la ingesta del fármaco.

La recuperación hepática es completa sin desarrollo de hepatopatía crónica.

3.2.2 TÓXICOS

El envenenamiento por *Amanita Phalloides* es común en ciertas partes de Europa y Estados Unidos. La toxina alfa amanita es termoestable por lo tanto no se destruye con la cocción. Una dosis de 50gr puede producir daño hepático severo. La mortalidad oscila entre el 30 y el 90% para los casos no tratados. Se han descrito cuatro estadios del envenenamiento por este hongo: la primera fase es el periodo latente de 6 – 48 horas pos ingesta, la segunda fase es la gastrointestinal que dura entre 12 y 24 h, con vómitos, diarrea y dolor abdominal. La tercera fase es la hepática tras 36 horas pos ingesta donde ocurre además falla renal.

El manejo con penicilina a 1'000000 U/Kg en el primer día y el 50% de la dosis al segundo y tercer día mas plasmaferesis o trasplante en los casos indicados, mejora la sobrevida.



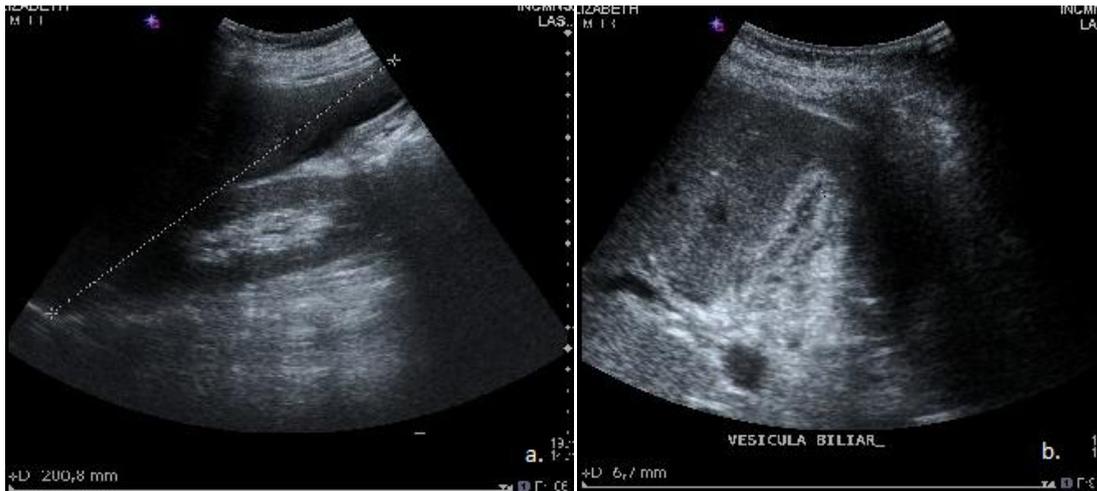
Paciente femenina de 24 años con FHF inducida por medicamentos (Acido Valproico). Fig. a) US abdominal que muestra arteria hepática hiperdinamica con velocidad de 120cm/s. b) US con vesícula biliar engrosada. c) Tomografía de abdomen sin evidencia de alteraciones.

3.2.3 EXPOSICIÓN A DISOLVENTES INDUSTRIALES

La inhalación o ingesta de tetracloruro de carbono puede provocar un cuadro de insuficiencia hepática fulminante, habitualmente asociado a necrosis tubular aguda. En menor medida, la inhalación de tricloroetileno (componente de disolventes) también puede provocar hepatotoxicidad, actuando además como un potenciador del efecto tóxico del tetracloruro de carbono.

3.2.4 OTROS TÓXICOS HEPÁTICOS

Se han descrito casos de hepatotoxicidad aguda relacionado con el consumo de alimentos contaminados con aflatoxina. Igualmente, la intoxicación por fósforo amarillo también fue una causa de falla hepática aguda en el pasado.



Paciente masculino de 17 años, con FHF de etiología por tóxicos. Fig. a) US abdomen que muestra hepatomegalia. b) US abdomen con vesícula biliar engrosada.

3.3 CARDIOVASCULARES

La hipoxia hepática por disminución del flujo sanguíneo hepático puede resultar en necrosis hepática aguda y en ocasiones en falla hepática aguda. La forma más común es la hepatopatía hipoxica también llamada hígado de choque que se observa tras episodios de hipotensión severa o estados de bajo gasto. Otras causas que originan una obstrucción severa del flujo hepático son el Síndrome de Budd-Chiari, la enfermedad veno-oclusiva y neoplasias que afectan al hígado (linfoma).

3.3.1 Necrosis isquémica hepática

Se produce en situaciones clínicas en las que tiene lugar una reducción severa y aguda del flujo sanguíneo (arritmia grave, hipotensión severa, embolismo pulmonar y otras), siendo este hecho especialmente grave en aquellos casos en los que el flujo hepático basal puede estar afectado, como puede ocurrir en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o con aterosclerosis severa. El estudio histológico suele mostrar en estos casos necrosis hepatocitaria de predominio en el área centrolobulillar.

3.3.2 Síndrome de Budd-Chiari

Es una causa poco común de falla hepática aguda, se presenta en el 1% de los pacientes. Se produce por una obstrucción aguda de las venas suprahepáticas, que da lugar a isquemia de predominio centrolobulillar y dilatación sinusoidal. En las formas

agudas y severas suele cursar con signos de insuficiencia hepática y ascitis. La presentación de la encefalopatía suele ser corta (menor a una semana). Este cuadro clínico puede asociarse a algunos síndromes de hipercoagulabilidad, tanto congénitos como adquiridos, y a algunas enfermedades hematológicas como la Policitemia vera y la Hemoglobinuria paroxística nocturna.

3.4 METABOLICO

3.4.1 Esteatosis microvesicular:

Dentro de esta entidad anatomopatológica se distinguen tres cuadros clínicos diferentes. El síndrome de Reye es un proceso raro que suele afectar a niños con infecciones virales en los que se desarrolla un cuadro de insuficiencia hepática aguda; se ha relacionado con el empleo de ácido acetil-salicílico, aunque este último aspecto no ha sido completamente aclarado. En segundo lugar, la esteatosis aguda del embarazo, cuadro que habitualmente se da en el tercer trimestre del embarazo, y cuyo manejo terapéutico requiere la interrupción precoz del mismo, ya que esto evita la progresión del mismo y la insuficiencia hepatocelular. Por último, se ha descrito un cuadro de insuficiencia hepatocelular asociado a esteatosis microvesicular relacionado con el uso de tetraciclinas intravenosas y con el empleo del ácido valpróico.

3.4.2 Falla hepática asociada al embarazo

Es una enfermedad que se presenta al final del embarazo y tiene 2 formas clínicas de presentación: el síndrome de HELLP (hemolisis, elevación enzimas hepáticas, plaquetas bajas) y el hígado graso agudo del embarazo.

El daño hepático del síndrome de HELLP es el resultado de alteraciones en la placentación que produce circulación de factores antiangiogénicos, disfunción endotelial o a producción de citoquinas que causan hemorragia periportal y formación de depósitos de fibrina.

La etiología del hígado graso agudo del embarazo se ha relacionado con disfunción mitocondrial por defectos de oxidación de ácidos grasos maternos y fetales que produce acumulación microvesicular de ácidos grasos en los hepatocitos.

Estas entidades se asocian a preeclampsia, hipertensión y proteinuria durante el embarazo.

Aunque pocos casos evolucionan a falla hepática, su pronóstico es pobre. La hemorragia intrabdominal por tejido hepático necrótico suele ocurrir y se puede manejar con embolización de la arteria hepática.

Si tras el nacimiento no hay mejoría clínica, estas pacientes deberían incluirse como candidatas a trasplante hepático.

3.4.3 Enfermedad de Wilson

Hasta un 25 % de los pacientes con esta rara enfermedad hereditaria caracterizada por un trastorno en el manejo del cobre pueden tener su debut clínico como una aparente hepatitis aguda. En un porcentaje de ellos el cuadro puede tener una evolución rápida hacia el fallo hepático agudo, habitualmente en asociación con hemólisis severa intravascular producida por el paso de importantes cantidades de cobre a la circulación. Es 100% fatal sin trasplante para lo cual se debe realizar un diagnóstico a tiempo. Los niveles de ceruloplasmina no son útiles en estos casos, tampoco la presencia de datos clínicos como el anillo de Kayser-Fleischer, ya que hasta la mitad de los pacientes tendrán niveles bajos de ceruloplasmina y el anillo de Kayser-Fleischer puede estar ausente. Los niveles urinarios elevados de cobre y la biopsia hepática son los métodos diagnósticos de elección.

Suele afectar a pacientes jóvenes, en los que característicamente se observa una elevación desproporcionadamente baja de las cifras de transaminasas en relación con el grado de insuficiencia hepatocelular que presenta el paciente.

3.5 MISCELANEOS

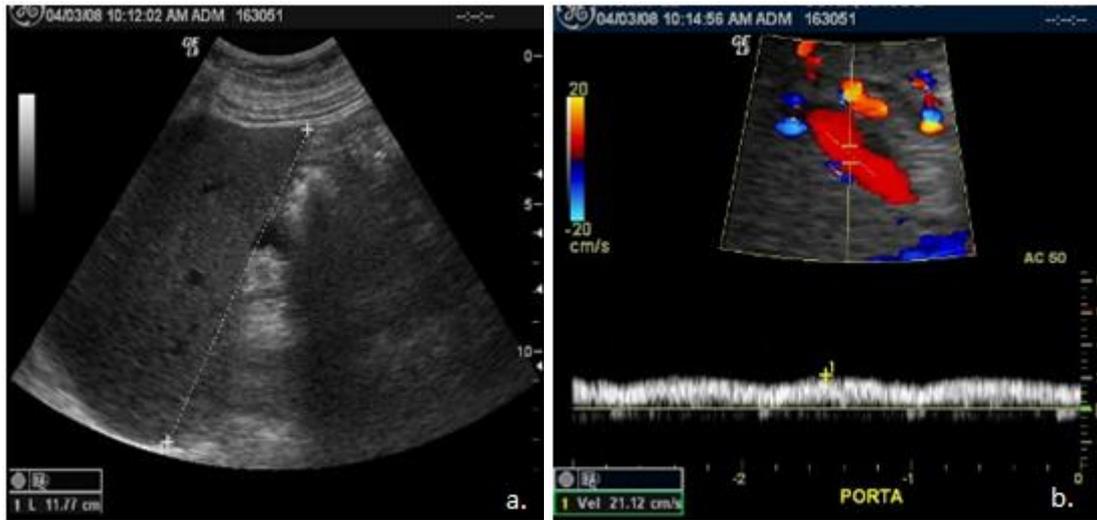
3.5.1 Infiltración neoplásica masiva del hígado:

Aparece más frecuentemente en los tumores metastásicos en hígado, tanto en los de origen hematológico o de estirpe linfóide (leucemias y linfomas), como en tumores sólidos ((cáncer de mama, melanomas y otros).

3.5.2 Hepatitis autoinmune:

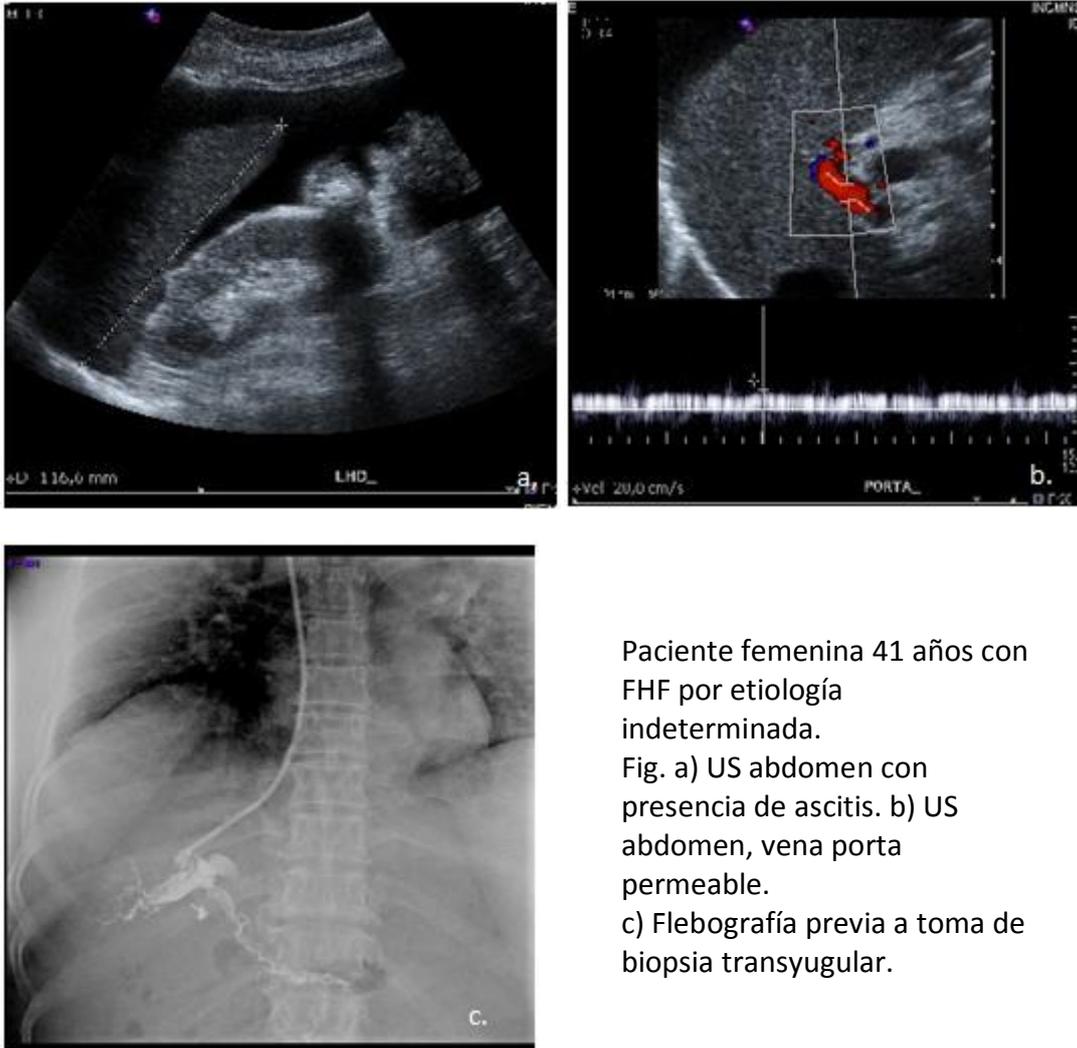
La falla hepática aguda se presenta en pocos casos de hepatitis autoinmune, probablemente en menos del 20% de los casos. Suelen tener una presentación subaguda con niveles intermedios de enzimas hepáticas y elevación de las bilirrubinas.

La presencia de autoanticuerpos y biopsia compatible, confirman el diagnostico.



Paciente femenina de 59 a, con FHF por Hepatitis Autoinmune.

Fig. a) US abdominal que muestra ecogenicidad hepática incrementada, tamaño hepático normal. b) US abdominal con vena porta permeable con flujo normal. c) Flebografía de vena hepática previa a toma de biopsia transyugular.



Paciente femenina 41 años con FHF por etiología indeterminada.

Fig. a) US abdomen con presencia de ascitis. b) US abdomen, vena porta permeable.

c) Flebotomografía previa a toma de biopsia transyugular.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos en los pacientes con fallo hepático fulminante, una vez instaurado el cuadro, suelen ser comunes a todas las etiologías, e incluye básicamente la existencia de ictericia, encefalopatía y hedor hepático característico, así como alteraciones bioquímicas y analíticas.

Hay que insistir en recordar que el diagnóstico de este síndrome implica la exclusión de aquellos casos en los que existe evidencia de hepatopatía crónica previa.

El compromiso de conciencia puede ser de magnitud variable y evolutivo y generalmente puede clasificarse dentro de las etapas de encefalopatía hepática (Tabla 4). En etapas avanzadas (estadios III o IV) pueden estar presentes signos clínicos de hipertensión endocraneana. Es importante destacar que en ocasiones el cuadro evoluciona muy rápidamente por lo que el clínico debe tener un alto grado de

sospecha y monitorizar frecuentemente la evolución del estado de conciencia en pacientes que potencialmente puedan desarrollar una FHA. El grado de encefalopatía se correlaciona con el pronóstico.

En algunas etiologías existen algunos síntomas característicos como en el caso de la ingestión de hongos de la especie amanita en la que se observan síntomas gastrointestinales (diarrea acuosa y dolor abdominal) 24 h después de la ingestión y luego de 3 a 8 días en los que el paciente está asintomático, aparece la insuficiencia hepática.

En el examen físico generalmente se observan equimosis y hematomas, hallazgos que señalan la presencia de coagulopatía importante. El paciente puede estar moderadamente bradicárdico y con presiones arteriales límites a pesar de observarse bien perfundido lo que revela un estado de vasodilatación periférica significativa. Es frecuente la presencia de edema. La palpación hepática generalmente revela un hígado pequeño, y la percusión de una matidez hepática muy disminuida es un signo ominoso. Se encuentra ascitis hasta en un 60% de los pacientes. Ocasionalmente, el paciente puede presentarse con evidencias de hipoperfusión tisular y shock.

Las alteraciones de laboratorio observadas en los pacientes con FHA corresponden a la alteración de las funciones excretoras y sintéticas del hígado. Se observa por tanto, hiperbilirrubinemia de predominio directo y magnitud variable, hipotrombinemia, hipoglicemia e hipoalbuminemia (generalmente leve). Como parte de una falla orgánica múltiple puede observarse deterioro de la función renal, acidosis e hipoxemia.

En el caso del hígado graso agudo obstétrico la hiperuricemia es un hallazgo frecuente. La biopsia hepática puede ser de gran utilidad para el tratamiento en algunos casos: hepatitis autoinmune, enfermedad de Wilson, virus no hepatotropos como *Herpes*, Epstein- Barr (EB), Citomegalovirus (CMV), la vía transyugular puede ser la única opción en los casos con coagulopatía.

Los estudios de imagen sirven para realizar diagnósticos diferenciales, los más utilizados son el ultrasonido y la tomografía computarizada de abdomen.

La presencia de necrosis masiva se observa en estudios tomograficos simples, como áreas hipodensas, mientras que las zonas de regeneración se observan hiperdensas.

Además la tomografía puede evidenciar la etiología en casos de Budd-Chiari o enfermedad veno-oclusiva, así mismo muestra hallazgos asociados como pérdida de volumen hepático, ascitis y presencia de esplenomegalia.

El ultrasonido, sirve para el diagnóstico diferencial y evidenciar presencia de enfermedad hepática previa. El análisis espectral con Doppler Color de la vena porta y la arteria hepática se han asociado al pronóstico clínico.

La Resonancia Magnética es poco empleada en este escenario clínico ya que generalmente estos pacientes se encuentran críticamente enfermos y no es recomendable su movilización.

Debido a que la mayoría de estos pacientes en algún punto desarrollaran encefalopatía, la tomografía de cráneo es el estudio de elección en estos casos, ya que ayuda a evidenciar otras causas que pudieran estar ocasionando el deterioro neurológico de estos pacientes.

A pesar de los avances en las técnicas de imagen, el diagnóstico continua siendo clínico y los estudios de imagenología se utilizan principalmente para búsqueda de diferenciales.

GRADO	STATUS MENTAL	REFLEJOS
I	Cambios sutiles de personalidad Pensamiento lento Letargo Leve desorientación Alteraciones del sueño	Normal Escaso temblor
II	Mas letárgico Confusión leve Comportamiento inadecuado Responde correctamente Control de esfínteres	Asterixis
III	Somnoliento Lenguaje incoherente Confusión	Asterixis si el paciente coopera
IV	Coma Puede o no responder al dolor	Ausente

Tabla 4. Etapas encefalopatía hepática

5. MANEJO Y TRATAMIENTO

Las medidas esenciales para el manejo de los pacientes con FHF incluyen: admisión a una unidad de cuidados intensivos, colocación de líneas de monitoreo, análisis de laboratorio, monitorización de signos vitales, así como de síntomas y estado neurológico. La nutrición, el tratamiento de la hipoglucemia, la hidratación, corrección de desequilibrio electrolítico, tratamiento de la coagulopatía asociada y prevención de infecciones; son las metas en las medidas de soporte.

La pronta evaluación de causas tratables de FHF, ayuda a instalar terapias específicas. Esto incluye, terapia antiviral para pacientes con hepatitis B y D (lamivudina, entecavir), hepatitis por CMV (ganciclovir, valganciclovir), virus de Epstein-Barr, hepatitis por virus herpes simple (acyclovir); agentes quelantes para pacientes con enfermedad de Wilson; corticoesteroides para pacientes con hepatitis autoinmune; N-acetilcisteína para pacientes con toxicidad por acetaminofén; NTBC para tirosinemia y heparina para pacientes con Síndrome de Budd-Chiari.

El involucro de un equipo de trasplante multidisciplinario que incluya un cirujano de trasplante, intensivista, hepatólogo, trabajador social, coordinador de trasplantes, farmacéuta, radiólogo especializado, entre otros; es crítico en el manejo de estos pacientes. Los laboratoriales deben tomarse cada 6 a 8 horas dependiendo de la condición del paciente, incluyendo: gasometría en sangre, lactato, INR, pruebas de función hepática (PFH) y niveles de factor V. Un cambio súbito en el estado neurológico puede sugerir una descompensación y ayuda a que el equipo decida sobre la necesidad de un trasplante urgente. Uno de los mayores dilemas para los clínicos que manejan a estos pacientes es que el intervalo de tiempo entre que la intervención sea muy temprana ó muy tardía, puede ser muy corto.

El edema cerebral se maneja con elevación de la cabeza, evitando movimientos o estímulos innecesarios, monitoreo constante de pupilas y papiledema, disminuyendo la temperatura corporal, manitol, hiperventilación y uso de propofol para sedación. El monitoreo de la presión intracraneana no se utiliza en todas las unidades debido a su naturaleza invasiva y a la coagulopatía de estos pacientes.

El empleo pronto y oportuno de terapia de reemplazo renal en pacientes con compromiso, mantiene a los pacientes euvolémicos y previene el edema cerebral. El tratamiento antibiótico y antifúngico se instituye para profilaxis de la infección. La coagulopatía se corrige con plasma fresco congelado solo si se planea algún procedimiento, debido a que el INR y el TP se utilizan como medidas de la función hepática durante la FHF.

Los avances en la medicina crítica han mejorado la sobrevida de pacientes con FHF de 15 hasta un 40% en algunas series, sin embargo el trasplante hepático continua siendo el único tratamiento para aquellos pacientes que no se recuperan. La FHF es la única condición en la cual un paciente pasa a ser prioritario en la lista de trasplantes. Las contraindicaciones para el trasplante hepático incluyen la presencia de hipotensión refractaria, daño neurológico severo, sepsis no controlada, enfermedad cardiopulmonar avanzada y SIDA. Las alteraciones siquiátricas como en los intentos de suicidio, el alcoholismo activo y la edad mayor de 70 años son contraindicaciones relativas, susceptibles de ser revisadas en cada centro de trasplante.

Las tasas de mortalidad para trasplante hepático han mejorado de un 15 a un 60%, sin embargo muchos pacientes mueren esperando el trasplante. La gran variabilidad en la sobrevida de los pacientes hace difícil determinar quienes sobrevivirán sin la necesidad de TH. De los pacientes en espera para trasplante 37% se recuperan espontáneamente, y se estima que alrededor de 20% de pacientes con FHF se trasplantan sin necesidad. Es por esto que determinar que pacientes son candidatos o no continua siendo una decisión problemática. La sobrevida a 1 años postrasplante es baja 60% cuando se compara en aquellos pacientes trasplantados por hepatopatía crónica la cual llega a ser hasta de un 80%. Esto podría explicarse por la naturaleza urgente en que se realizan estos procedimientos y porque los pacientes generalmente presentan falla orgánica múltiple.

Los criterios pronósticos más utilizados son los criterios del King's College Hospital de Londres desarrollados a partir de un análisis retrospectivo de 588 pacientes con FHA. Estos criterios (Tabla 5) son eficaces en predecir mortalidad y por lo tanto cuando están presentes se considera indicada la realización de un trasplante hepático.

Crterios del King's College para TH en FHF

PARACETAMOL

- pH < 7.3 (sin importar el grado de encefalopatía o asociación de los siguientes criterios)
- encefalopatía grado III – IV
- PT > 100s (INR > 6.5)
- Creatinina > 3.4 mg/dL

NO- PARACETAMOL

- PT > 100s (INR >6.5) sin importar el grado de encefalopatía
- O la asociación de los siguientes
- Edad < 10 o > 40 años
 - Etiología: Hepatitis noA, noB; halotano, reacción idiosincrática a fármacos; Enfermedad de Wilson
 - Tiempo entre ictericia – encefalopatía > 7 días
 - PT > 50s (INR > 3.5)
- Bilirrubinas > 17. 5 mg/dL

Tabla 5. O'Grady JG, Alexander FJM, Hayllar KM, Williams R. Early indications of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.

6. PRONÓSTICO

La decisión de llevar a cabo un trasplante hepático (TH) es la más importante y debe ser pronta. El trasplante prematuro puede quitar la posibilidad de recuperación espontánea y exponer al paciente a un procedimiento mayor con las complicaciones acompañantes e inmunosupresión permanente. Las referencias tardías, los listados y el trasplante a un receptor con falla orgánica múltiple conlleva una alta mortalidad. El traslado oportuno a un centro de trasplante en crítico.

Bernuau y cols. describieron los criterios de Clichy para los pacientes con FHF en pacientes con hepatitis B. Los predictores incluidos fueron la edad, la ausencia de HBSAg, el nivel de AFP sérica y el nivel del factor V. (Tabla 6)

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1. Grado de encefalopatía III o IV y Factor V <30%2. Factor V Inferior al 20% en menores de 30 años3. Inferior al 30% en mayores de 30 años |
|--|

Tabla 6. Criterios de Clichy en FHF. Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourlière M, AdamR, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study [abstract]. *Hepatology*1991; 14:49.

Bismuth y cols. recomendaron el TH en pacientes con grado III ó IV de encefalopatía y niveles de factor V menores al 20% (en pacientes menores de 30 años), ó menores al 30% (en mayores de 30 años).

Los criterios del King's College reportados por O'Grady y cols. en 1989 se obtuvieron de un análisis multivariado retrospectivo en pacientes con FHF. Estos incluyen la edad, la causa, duración de la ictericia, niveles de bilirrubina, pH arterial, TP y creatinina sérica. Estos criterios se utilizan por la mayoría de los centros de trasplante hepático para realizar el triage e identificar a los pacientes que requieren expeditamente incluirse en el listado para trasplante hepático. Para los pacientes cuya causa es falla hepática inducida por paracetamol, un pH arterial menor de 7.3; o una combinación de grado III o IV de encefalopatía, creatinina mayor de 3.4 mg/dL y un TP mayor de 100 segundos (INR>6.5) son indicaciones para trasplante hepático. En las demás causas, la presencia de un TP mayor de 100 segundos (INR >6.5) o una combinación de tres de los siguientes tres predictores predice la necesidad de trasplante urgente: edad menor de 10 o mayor de 40, periodo de ictericia a encefalopatía mayor de 7 días, hepatitis ni A ni B, hepatitis inducida por medicamentos o enfermedad de Wilson, TP mayor de 50 segundos (INR > 3.5) y bilirrubina sérica mayor a 17.5 mg/dL. (Tabla 5).

La importancia de estos factores ha sido validada en múltiples series. Shakil y cols. mostró que los pacientes que no cumplen con los criterios del King's College aún tienen mal pronóstico. Este hallazgo es debido a la variabilidad en la presentación y en las listas de trasplante para pacientes con FHF.

La necesidad de trasplante en pacientes con intoxicación por acetaminofén y los criterios pronósticos han sido estudiados por varios investigadores. En un análisis retrospectivo de 144 pacientes con FHF debido a hepatitis viral, Dhiman y cols. mostró que el score MELD (Mayo End-Stage Liver Disease) mayor a 33, criterios cumplidos del King's College, y 3 de los siguientes indicadores pronósticos: edad, duración de la ictericia, intervalos ictericia-encefalopatía, grado de encefalopatía, presencia de edema cerebral, bilirrubina, TP y creatinina; tienen un valor predictivo positivo alto pero un bajo valor predictivo negativo. Esto indica que estos modelos tienen una muy buena aplicabilidad para predecir un desenlace negativo más que la sobrevida.

Kremers y cols. mostraron que la FHF no inducida por acetaminofén tiene la sobrevida más pobre en la espera de listados de trasplantes comparado con pacientes en estado I (FHF debido a toxicidad por acetaminofén, no funcionamiento de injerto primario, trombosis de la arteria hepática). En dicho estudio se demostró una correlación negativa entre la probabilidad de sobrevida del estado I y el score MELD. (Tabla 7)

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln(Creat)} + 3,78 \text{ Ln(Bili)} + 11,2 \text{ Ln(INR)} + 6,43$$

Consideraciones:

- El rango de valores va de 6 a 40.
- El valor mínimo es 1 para cada una de las variables.
- Se usa para pacientes mayores de 12 años.
- El valor se redondea al entero más cercano.
- Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL.
- A pesar de un score bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implican aumento en el ratio de mortalidad

Tabla 7.

Barshes y cols. propusieron un sistema de puntuación validado que estratifica según el riesgo, para predecir la sobrevida posterior al trasplante para FHF. Identificaron que la historia de medidas de soporte, la edad mayor de 50 años, el IMC del receptor > 30 kg/m² y la creatinina mayor de 2 mg/dl son factores asociados a pobre sobrevida postrasplante.

Perkins reportó el rol de la bilirrubina y la volumetría para determinar la extensión de la enfermedad. La bilirrubina sérica, el volumen hepático derivado de la tomografía computada (CTLV) y el volumen hepático estandarizado (SLV) de 30 pacientes adultos con falla hepática aguda se calcularon al momento del diagnóstico. La mediana de las tasas de CTLV/SLV de los pacientes que se recuperaron sin intervención quirúrgica y aquellos que requirieron trasplante o murieron de falla hepática fue de 1.019 y 0.0757, respectivamente (P=.0009); con una sensibilidad y especificidad de 76.5% y 92.3%, respectivamente.

El deterioro del estado neurológico, estado III/IV coma, incremento persistente del TP e INR a pesar de reemplazo con plasma fresco congelado, desarrollo de disfunción renal o respiratoria, el requerimiento de presores para mantener estabilidad hemodinámica y episodios de hipoglucemia, son indicaciones absolutas para agregar a la lista y proceder a trasplante. El desarrollo de falla orgánica multisistémica es un signo de descompensación, que puede llevar rápidamente a edema y muerte cerebral.

Una demora en la decisión de trasplantar se asocia a un incremento en la morbilidad y mortalidad. Los pacientes con indicadores pronósticos pobres y lesiones hepáticas severas tienen mayor probabilidad de morir por sepsis antes de que el hígado se regenere y recupere.

7. JUSTIFICACIÓN

La falla hepática fulminante es un síndrome clínico relativamente poco frecuente. Se define como un daño hepático agudo severo que lleva al deterioro de la función de síntesis y encefalopatía en una persona previamente sana o con enfermedad hepática compensada; desencadenando finalmente disfunción multiorgánica y muerte.

A pesar de la mejoría progresiva en el manejo intensivo de este síndrome la mortalidad continúa entre el 40 % y el 80%. El diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario permiten aumentar la sobrevida de esta entidad.

El trasplante de emergencia es actualmente el único tratamiento eficaz para aquellos pacientes que tienen baja probabilidad de recuperarse espontáneamente.

Un gran porcentaje de los pacientes fallece antes de que aparezca un órgano compatible a tiempo.

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INNCMNSZ) es un centro de referencia para enfermedades hepáticas y un centro calificado para la ejecución de trasplante hepático, es por esto que es importante conocer la prevalencia, las características de los pacientes afectados, etiología y la sobrevida de los mismos al presentarse este síndrome clínico.

A pesar de los avances en técnicas diagnósticas por imagen, en la falla hepática fulminante hay poca literatura que describa los hallazgos por imagen de esta patología. Es por esto que es importante conocer si los métodos de diagnóstico por imagen nos pueden ayudar a diferenciar las diferentes etiologías de la FHF.

8. OBJETIVOS

Identificar las principales etiologías de FHF y su asociación con la mortalidad en el INNCMNSZ.

Describir los hallazgos por imagen en FHF.

9. MATERIAL Y METODOS

9.1 Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, observacional.

9.2 Universo: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de falla hepática fulminante y con expediente radiológico en el Departamento de Imagenología

Diagnostica y Terapéutica “Adal Pitol Croda” del INNCMNSZ, entre Enero de 2005 y Junio de 2011.

9.3 Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de FHF y estudios de imagen.

9.4 Criterios de exclusión: pacientes con patología hepática crónica, pacientes menores de 18 años.

10. PROCEDIMIENTOS

Se obtuvo una base de datos de pacientes con diagnóstico de falla hepática fulminante a través del servicio de archivo del instituto.

Se revisaron expedientes clínicos de los pacientes ingresados durante el periodo de Enero de 2005 a Junio de 2011, con diagnóstico de falla hepática fulminante, dichos pacientes eran previamente sanos o eran tratados por otra patología diferente.

Se revisaron las imágenes de Ultrasonido de hígado y vías biliares, Tomografía de abdomen simple y/o contrastada y en algunos casos imágenes de Tomografía de cráneo, Biopsia transyugular o hepática y Resonancia Magnética de abdomen, de aquellos pacientes que cumplían criterios de inclusión a través del programa RIS/PACS (KODAK).

Se estudiaron las siguientes variables; edad, sexo, etiología, temporalidad y mortalidad.

Las etiologías se dividieron en 6 grupos: infecciones virales, drogas y toxinas, cardiovascular, metabólica, misceláneas e indeterminada.

Para la temporalidad se definió como el inicio de encefalopatía menor a 1 semana de la aparición de ictericia o mayor a 1 semana.

Para el estudio de mortalidad se definen dos posibilidades: vivo o finado.

11. RESULTADOS

Se reviso la base de datos de aquellos pacientes con diagnostico de FHF en el periodo antes mencionado, encontrando 44 pacientes con este diagnostico de los cuales cumplieron criterios de inclusión 18 pacientes.

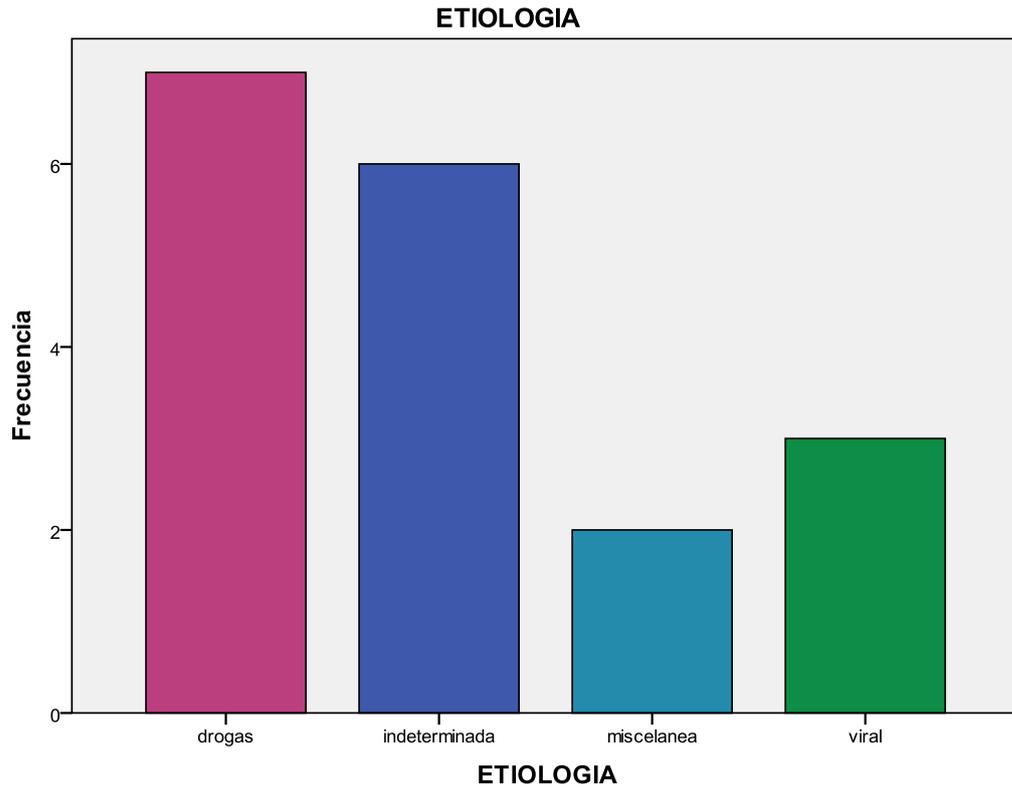
La mortalidad fue del 50 % para estos pacientes (Tabla 8)

MORTALIDAD				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Vivo	9	50,0	50,0	50,0
Muerto	9	50,0	50,0	100,0
Total	18	100,0	100,0	

Tabla 8.

El agente etiológico más común son las drogas y tóxicos con un 38.89%.

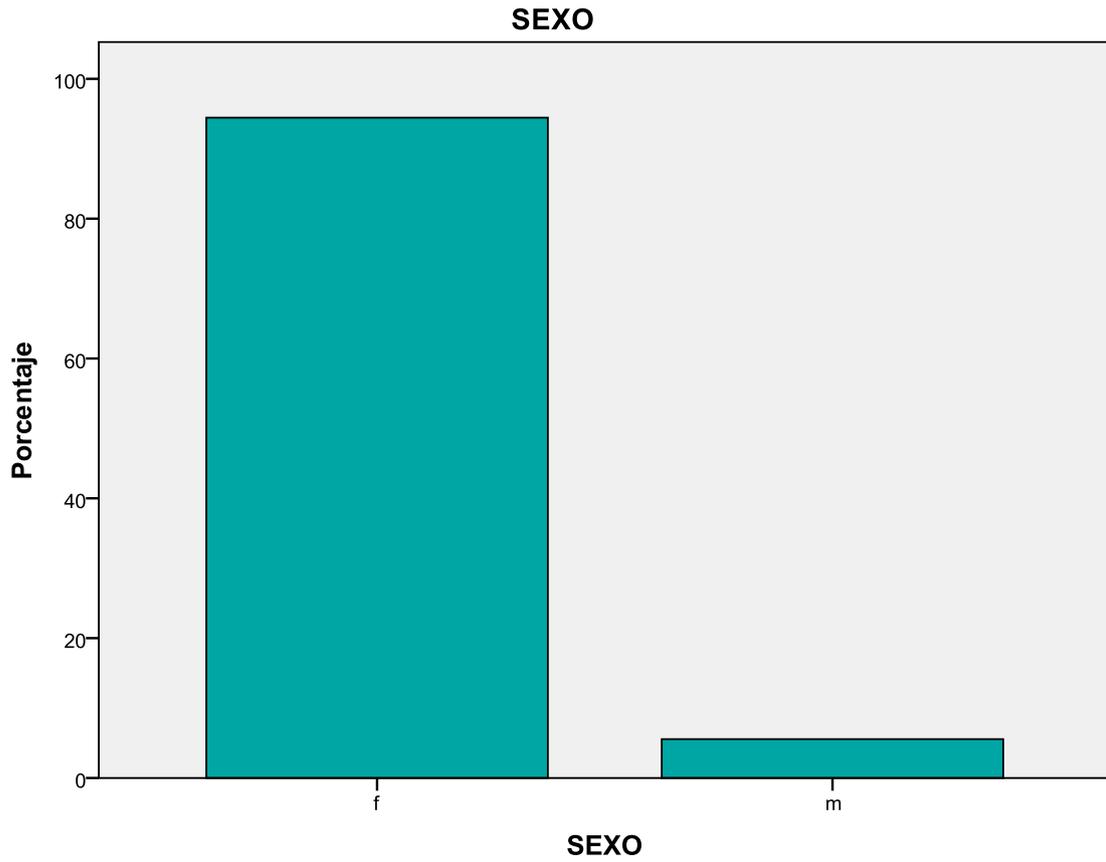
ETIOLOGIA			
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Drogas - Toxico	7	38.89	38.89
Viral	3	16.67	55.56
Miscelánea	2	11,1	66.67
Idiopática	6	33.33	100.00
Total	18	100,0	100,0



17 pacientes fueron femeninas (94.4%) y solo 1 hombre (5.6%)

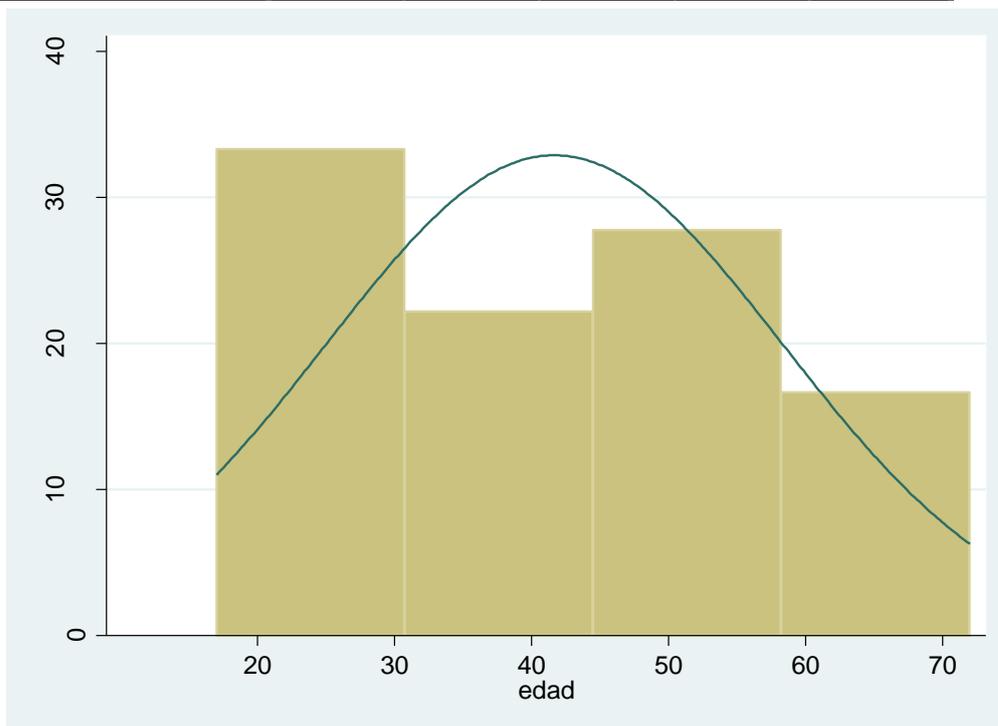
SEXO

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
F	17	94,4	94,4
M	1	5,6	5,6
Total	18	100,0	100,0



Edad

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD	18	17	72	41,67	16,673

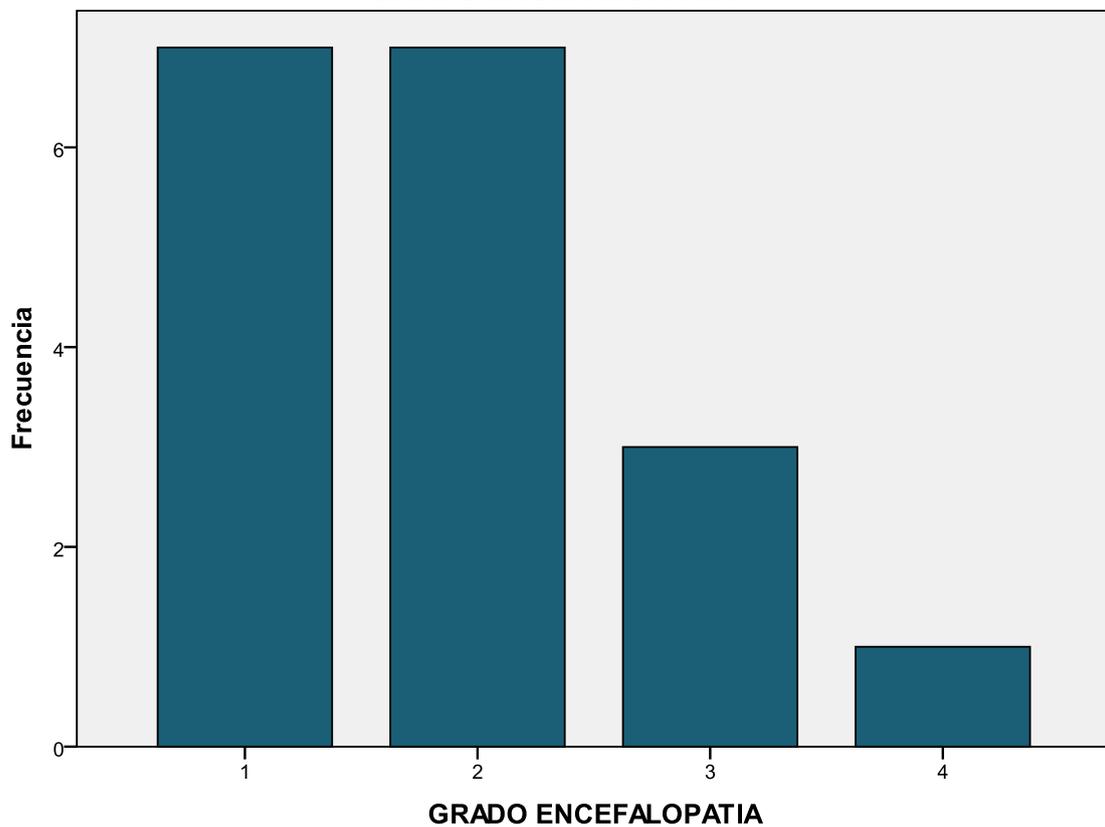


La encefalopatía fue un criterio de inclusión por lo cual se presentó en el 100% de los pacientes.

GRADO ENCEFALOPATIA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
1	7	38,9	38,9	38,9
2	7	38,9	38,9	77,8
3	3	16,7	16,7	94,4
4	1	5,6	5,6	100,0
Total	18	100,0	100,0	

GRADO ENCEFALOPATIA



Asociación entre etiología y mortalidad

Etiología = Drogas y Tóxicos

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	6	85.71%	85.71
Muerto	1	14.29%	100
Total	7	100%	

Etiología = Viral

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	1	33.33%	33.33
Muerto	2	66.67%	100
Total	3	100%	

Etiología = Miscelánea (Hepatitis autoinmune)

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	0	0	0
Muerto	2	100%	100
Total	2	100%	

Etiología = Indeterminada

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	2	33.33%	33.33
Muerto	4	66.67%	100
Total	6	100%	

En el análisis de varianza la mortalidad por etiología tiene tendencia a ser significativa con una p 0.086.

Grado de encefalopatía en relación a la mortalidad

Encefalopatía grado 1

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	5	71.43%	71.43
Muerto	2	28.57%	100
Total	7	100%	

Encefalopatía grado 2

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	4	57.14%	57.14
Muerto	3	42.86%	100
Total	7	100%	

Encefalopatía grado 3

Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	0	0	0
Muerto	3	100%	100
Total	3	100%	

Encefalopatía grado 4

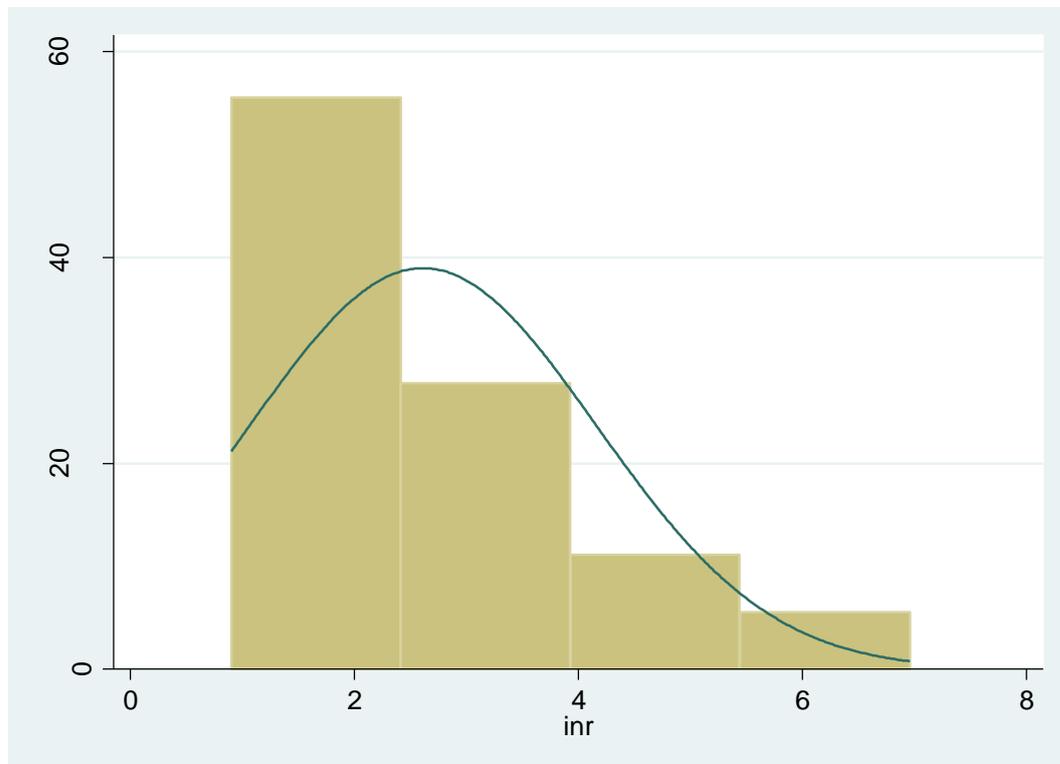
Mortalidad	Frecuencia	Porcentaje	Cum
Vivo	0	0	0
Muerto	1	100%	100
Total	1	100%	

El grado de encefalopatía se asocio a una mortalidad del 100% en los grados 3 y 4, sin embargo por la escasa cantidad de pacientes no es estadísticamente significativo.

Además se analizaron estudios de laboratorio (Bilirrubinas, TP e INR) para establecer la relación con la mortalidad.

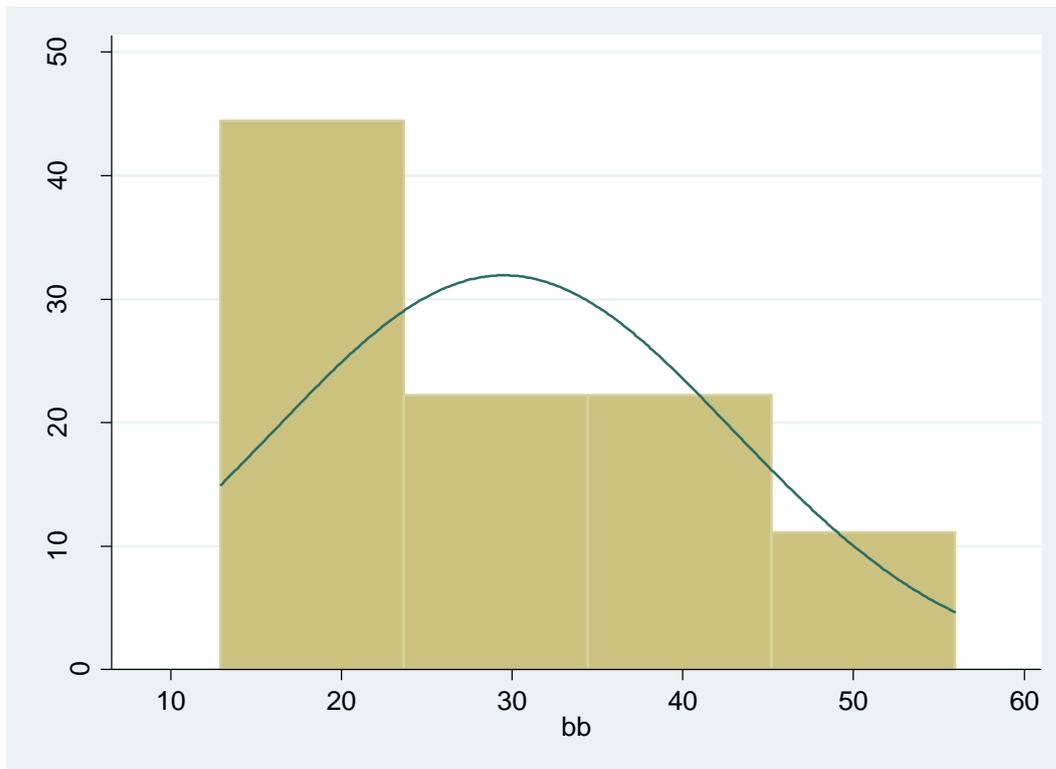
INR y mortalidad

Grupo	Obs	Mean	Std. Err	Std. Dev	(95% Conf. Interval)	
Vivo	9	2.05	-3361924	1.008577	1.279183	2.829705
Muerto	9	3.17	-6138127	1.841438	1.756768	4.587677
Combinado	18	2.61	-3655393	1.550852	1.842113	3.384554



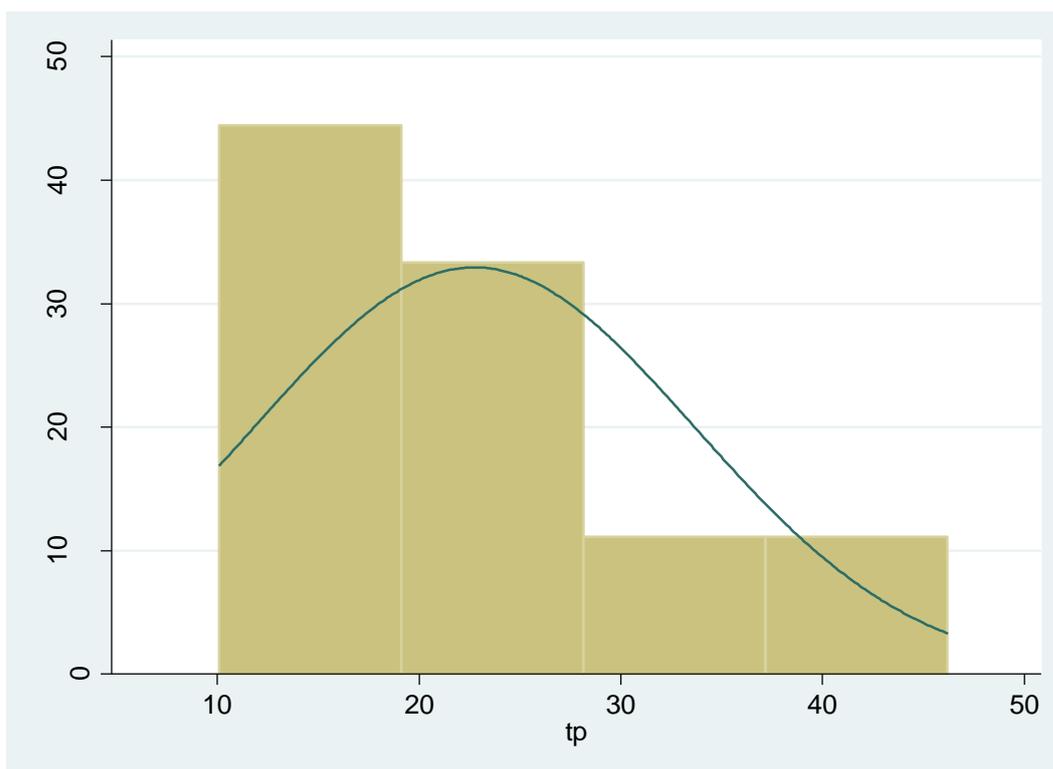
Bilirrubinas y mortalidad

Grupo	Obs	Mean	Std. Err	Std. Dev	(95% Conf. Interval)	
Vivo	9	23.01	3.22	9.67	15.57	30.45
Muerto	9	35.99	4.67	14.01	25.21	46.76
Combinado	18	29.50	3.17	13.45	22.81	36.19



TP y mortalidad

Grupo	Obs	Mean	Std. Err	Std. Dev	(95% Conf. Interval)	
Vivo	9	19.90	3.45	10.36	11.93	27.86
Muerto	9	25.57	3.77	11.33	16.86	34.29
Combinado	18	22.74	2.57	10.93	17.30	28.17



11.1 Hallazgos por imagen

Se realizó ultrasonido al 100% de los 18 pacientes.

Los hallazgos por imagen en ultrasonido fueron ascitis en 9 de los pacientes (50%), engrosamiento de la pared de la vesícula biliar en 7 pacientes (38.8%), esplenomegalia en 3 pacientes (16.6%), trombosis portal en 1 paciente (5.5%), vena porta permeable con flujo normal en 11 pacientes (61.1%), disminución de la velocidad en 2 pacientes (11.1%), elevación de la velocidad en 3 pacientes (16.6%), arteria hepática hiperdinámica en 9 pacientes (50%).

Se realizó tomografía de abdomen a 6 de los pacientes (33.3%), los hallazgos fueron: ascitis en 4 pacientes (66.6%), hepatomegalia en 2 pacientes (33.3%), esplenomegalia en 2 pacientes (33.3%), no se evidenciaron alteraciones vasculares. 2 pacientes no presentaron hallazgos de interés a nivel hepático (33.3%).

Un paciente tiene imágenes por resonancia magnética de abdomen donde el único hallazgo relevante es la presencia de ascitis y engrosamiento de la vesícula biliar.

Diez pacientes cuentan con tomografía de cráneo donde solo 2 pacientes presentaron datos de edema cerebral (20%).

Se realizó biopsia transyugular a 13 pacientes (72.22%), biopsia hepática percutánea a 2 pacientes (11.1%) y otra biopsia fue postmortem (5.5%).

12. DISCUSION

El presente trabajo demostró que la FHF por medicamentos o toxinas es la causa más común en el INNCMNSZ (38.89%), la cual se correlaciona con etiología reportada para Estados Unidos y Europa donde la intoxicación por paracetamol es la principal causa de FHF; en nuestro medio no se reportó ningún caso por este medicamento, pero hubo 2 casos por medicamentos (Itraconazol y Ácido Valproico), los demás casos se debieron a otros tóxicos no especificados.

Asimismo con el presente trabajo se encontró una asociación entre el grado de encefalopatía y la mortalidad, la cual llegó a ser del 100% para los grados 3 y 4 de encefalopatía hepática. Cabe la pena mencionar que debido a la poca cantidad de pacientes esta cifra no es estadísticamente significativa. El incremento en los valores de bilirrubinas y en el INR también demostró tener una asociación con la mortalidad en este grupo.

Otro punto importante es la distribución por género de este padecimiento, las pacientes femeninas son el 94.4% de esta muestra.

Desafortunadamente en la literatura radiológica no hay suficiente bibliografía para conocer con exactitud la correlación entre los hallazgos por imagen y la mortalidad. Es importante realizar más estudios donde se proponga la creación de criterios por imagen de falla hepática aguda.

Entre los puntos débiles del trabajo se encuentra el escaso número de pacientes que cumplen criterios de FHF.

13. CONCLUSION

La FHF continúa siendo una entidad con una elevada morbi-mortalidad, en nuestro medio no es tan infrecuente como se piensa y es por esto que deberían realizarse estudios para conocer la incidencia, presentación clínica y hallazgos por imagen que nos ayuden a conocer la etiología de la FHF.

Además es importante para el clínico conocer qué factores son pronósticos en cuanto a la necesidad de trasplante hepático y mortalidad de los pacientes.

14. BIBLIOGRAFIA

1. Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. Gotthardt D, Riediger C, Weiss K, Encke J, Schemmer P, Schmidt J and Sauer P. *Nephrol Dial Transplant* (2007) 22 [Suppl 8]: viii5–viii8.
2. Fulminant hepatic failure. Sass D, Shakil O. *Gastroenterol Clin N Am* 32 (2003) 1195–1211.
3. Coagulopathy of Acute Liver Failure. Munoz S.J, Stravitz R.T, Gabriel D.A. *Clin Liver Dis* 13 (2009) 95–107.
4. Acute Liver Failure: a Review. Khan S.A, Shah N, Williams R, Jalan R. *Clin Liver Dis* 10 (2006) 239–258.
5. Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis in Adults Ichai P, Samuel D. *Liver Transplantation, Vol 14, No 10, Suppl 2 (October), 2008: pp S67-S7.*
6. Etiologies of Acute Liver Failure. Lee W.M. *Semin Liver Dis* 2008; 28:142–152.
7. Fulminant Hepatic Failure: When to Transplant. Khanna A, Hemming A. W. *Surg Clin N Am* 90 (2010) 877–889.
8. Modern Management of Acute Liver Failure. O’Grady J. *Clin Liver Dis* 11 (2007) 291–303.
9. ICU Management of Acute Liver Failure. Schilsky M.L, Honiden S, Arnott L, Emre S. *Clin Chest Med* 30 (2009) 71–87.
10. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. *Gut* 1998; 42: 576–580.
11. Acute Liver Failure in the United States. Lee W.L. *Seminars in Liver Disease*, volume 23, number 3, 2003; 217 -226.
12. Acute Liver Failure. Larson A M. *Dis Mon* 2008; 54: 457-485.
13. Acute Liver Failure: Mechanisms of Hepatocyte Injury and Regeneration. Rutherford A, Chung R T. *Semin Liver Dis* 2008; 28:167–174.
14. Hepatitis aguda fulminante. Valera JM, Contreras J. *Gastr latinoam* 2004; vol 15, nº 2: 145 – 149.
15. Liver Necrosis and Regeneration after Fulminant Hepatitis: Pathologic Correlation with CT and MR Findings. Murakami T, Baron R, Peterson M. *Radiology* 1996; 198: 239-242.
16. Frequency and Histopathologic Basis of Hepatic Surface Nodularity in Patients with Fulminant Hepatic Failure. Poff JA, Coakley FV, Qayyum A, Yeh BM, Browne LW, Merriman RB, Ferrell LD, Feldstein VA. *Radiology: Volume 249: Number 2—November 2008.*
17. Assessment of Prognosis in Acute Liver Failure. Polson J. *Semin Liver Dis* 2008; 28:218–225.
18. Diffuse Pattern of Transient Hepatic Attenuation Differences in Viral Hepatitis: A Sign of Acute Hepatic Injury in Patients Without Cirrhosis. Kim SW, Shin HC, Kim Y. *J Comput Assist Tomogr & Volume* 34, Number 5, September/October 2010.
19. Unusual MDCT and Sonography Findings in Fulminant Hepatic Failure Resulting from Hepatitis A Infection. Cakir B, Teksam M, Tarhan NC, Isiklar N. *AJR* 2005;185:1033–1035.
20. Fulminant Hepatic Failure: Observation with Serial CT. Itai Y, Sekiyama K, Ahmadi T, Obuchi M, Yoshiba M. *Radiology* 1997; 202:379-382.

- 21.** The value of serial Doppler ultrasound as a predictor of clinical outcome and the need for transplantation in fulminant and severe acute liver failure. Deasy N P, Wendon J, Meire H B, Sidhu P S. *The British Journal of Radiology*, 72 (1999), 134-143.