



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

¿Son útiles los factores de coagulación V y VII para predecir la reversibilidad del daño hepático en pacientes con falla hepática fulminante y la necesidad de listarlos para un trasplante hepático urgente?

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGIA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Andrea de Icaza González.

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Gustavo Varela Fascinetto



MÉXICO, D. F. 2012



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.

INDICE

I.	INTRODUCCION.....	1
I.	MARCO TEORICO.....	1
II.	JUSTIFICACION.....	17
III.	OBJETIVOS.....	19
IV.	HIPOTESIS.....	19
V.	MATERIAL Y METODOS.....	20
VI.	RESULTADOS.....	23
VII.	ANALISIS DE RESULTADO.....	35
VIII.	CONCLUSIONES.....	38
IX.	BIBLIOGRAFIA.....	39

¿Son útiles los factores de coagulación V y VII para predecir la reversibilidad del daño hepático en pacientes con falla hepática fulminante y la necesidad de listarlos para un trasplante hepático urgente?

INTRODUCCION

La falla hepática fulminante (FHF) es una patología grave, rápidamente progresiva y por lo general de curso fatal. El pronóstico de vida es malo con un porcentaje de muerte sin tratamiento de más del 80%. En la última década, con el inicio del trasplante hepático como tratamiento de la FHF la supervivencia mejoró en forma radical, siendo hasta del 60% a 80% al recibir el órgano donado. (1) Desgraciadamente, la escasez de donadores hace que no todos los pacientes puedan recibir un órgano y/o que por el tiempo de espera no se encuentren en condiciones de recibirlo. Por otro lado, existen algunos casos en donde la función hepática se puede recuperar mientras se proporciona una terapia de sustitución de la función del hígado.

Por lo tanto, es crucial el determinar que paciente requiere de un órgano para sobrevivir y cuál tiene la capacidad de regeneración y recuperación de la función hepática.

MARCO TEORICO

Antecedentes históricos:

En 1934 Howard L. Sieg, presenta el caso de una niña de 3 años previamente sana que desarrolla un cuadro de colestasis progresiva con deterioro neurológico y sangrado de tubo digestivo alto masivo. Hace mención que a diferencia de otras entidades descritas anteriormente (“atrofia amarilla, ictericia grávida, ictericia hemorrágica etc”), encuentra en la necropsia un hígado “mas suave y que se corta como un pulmón colapsado”. En su resumen, comenta con sus colegas y distintas autoridades en el tema sin encontrar un tipo de falla hepática similar. (2)

Se recuerda en este artículo al Dr. Feer en su libro pediátrico “Ictericia catarral” donde se hace referencia a casos raros que comienzan como una ictericia catarral y que progresan rápidamente a atrofia aguda del hígado y muerte. (2)

De forma histórica, esta enfermedad parecía muy poco común. La mayoría de los reportes en la literatura antes de 1960 describen casos de forma aislada o pequeñas series de pocos pacientes (Benhaomu et al 1972). El primer esfuerzo sistemático de acumular datos sobre una larga experiencia fue “The national fulminant hepatic failure”, aparentemente propiciada por una epidemia de casos con FHF asociadas al uso de halotano como anestésico. (3)

Años más tarde, el interés de este estudio continuó por la ola de casos que se presentaron de FHF secundaria a sobredosis de paracetamol por intento de suicidio, así como el advenimiento de

tecnologías terapéuticas experimentales que iniciaron en unidades especializadas en el tema. Estas unidades, fundadas inicialmente en Inglaterra y Francia en el año de 1970, desarrollaron experiencia en el manejo de esta patología.

El término de falla hepática fulminante fue introducido por primera vez en 1970 por *Trey* y colaboradores, siendo definido en esa ocasión como la “*necrosis masiva de células hepáticas*”. El síndrome fue definido clínicamente como una falla en la función hepática de forma abrupta, causando ictericia y coagulopatía, seguida de encefalopatía en las 8 semanas posteriores al inicio de los síntomas y en ausencia de enfermedad hepática previa. (4)

El término de hepatitis fulminante y subfulminante fue definido por *Bernuau* y colaboradores en los 80's. Propone la distinción de ambos términos dependiendo del intervalo de presentación de la ictericia y la encefalopatía:

HEPATITIS FULMINANTE: Cuando existe un intervalo entre el inicio de la ictericia y la encefalopatía de menos de 2 semanas.

HEPATITIS SUBFULMINANTE: Cuando el intervalo se presenta entre dos semanas y 3 meses.

Posteriormente *Gimson* y colaboradores agregan a la definición el término de:

FALLA HEPATICA DE INICIO TARDIO: Cuando se presenta un intervalo entre los síntomas iniciales y la encefalopatía de 8 semanas a 24 semanas.

Estas definiciones no son del todo aplicables para la edad pediátrica pues como veremos más adelante la encefalopatía no siempre se presenta dentro del cuadro de hepatitis fulminante en los niños. (4)

En 1993, O'Grady presenta una nueva clasificación de la hepatitis fulminante, dividiéndola en hiperaguda, aguda y subaguda tomando los mismos parámetros mencionados: El intervalo entre la ictericia y el inicio de la encefalopatía. (4) La clasificación original del O'Grady omite la premisa de no existir enfermedad hepática previa para ser hepatitis fulminante. Actualmente esta premisa es parte de la definición. (4)

Hepatitis fulminante HIPERAGUDA: Intervalo entre el inicio de la ictericia y encefalopatía de 0 a 7 días.

Hepatitis fulminante AGUDA: Intervalo de 8 a 28 días.

Hepatitis fulminante SUBAGUDA: Intervalo de 29 días a 12 semanas.(5)

2. Etiología:

Hepatitis viral	Virus de hepatitis A, B, D Y C Virus herpes simple Virus de Epstein barr Citomegalovirus
Toxicidad por acetaminofén	Intento de suicidio Accidental Iatrogénico
Toxicidad por otras drogas	Antibióticos, ácido valpróico, lovastatina, nitrofurantoína, fenitoina, tricíclicos, Halotano, oro, ciclofosfamida, loratadina, propiltiuracil, nimesulida, etc
Otras toxinas	Amanita faloides, solventes orgánicos, ginseng, toxinas bacterianas (Bacillus cereus y cyanobacteria)
Causas varias	Hígado graso del embarazo, autoinmune, síndrome de Budd-Chiari, falla cardíaca, eclampsia, deficiencia de lecitina-colesterol-aciltransferasa, leucemia, linfoma, metástasis, síndrome de Reye, enfermedad de Wilson y Leshmaniasis

3. Fisiopatología y cuadro clínico:

Los signos clínicos característicos de la falla hepática fulminante son: Ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, coagulopatía y encefalopatía. Estos signos son explicados cuando se presenta la falla de cada una de las funciones de la glándula hepática:

- Síntesis y metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos.
- Biotransformación de sustancias externas.
- Producción, metabolismo y excreción de la bilis.
- Síntesis de diversas enzimas.
- Biotransformación o inactivación de hormonas.
- Almacenamiento de vitaminas.
- Producción de factores de coagulación.

El hecho de ser un proceso agudo explica la razón de que algunos signos y síntomas de la disfunción hepática crónica no se presenten.

La presentación del cuadro puede ser diferente dependiendo de la causa de la falla hepática pero en general los síntomas se van desarrollando de forma muy similar. Mientras la función metabólica y de detoxificación se van deteriorando, varias toxinas endógenas se van acumulando en la sangre y los tejidos, eventualmente estas toxinas dañan la función de distintos sistemas causando la aparición de los síntomas típicos de la FHP. (6)

En el 71% de los casos, **la ictericia** es el dato clínico que con mayor frecuencia se presenta; es secundario al acúmulo de la bilirrubina en la sangre que no puede ser procesada ni excretada por el hígado disfuncional. El grado de ictericia corresponde con la severidad de la enfermedad más no con el pronóstico. La bilirrubina se puede encontrar de manera conjugada o no conjugada. Mientras el hígado se va saturando de bilirrubina la actividad de los hepatocitos disminuye todavía más, lo cual limita la excreción. A su vez, la falla hepatocelular causada por el daño e inflamación acumula bilirrubina no conjugada ya que el hepatocito no puede producir más bilirrubina conjugada. La alteración en el metabolismo de la bilirrubina es causal de otros síntomas encontrados junto con la ictericia como lo es el prurito y otras alteraciones en el metabolismo de las grasas.

Otros síntomas adicionales que encontramos en la falla hepática son las que observamos en cualquier caso de hepatitis: **fiebre, dolor abdominal, náusea y vómito** que son signos poco específicos de la enfermedad.

Predomina la **hepatomegalia**, más que disminución del tamaño de la glándula. El proceso es inflamatorio a diferencia de la enfermedad hepática crónica donde la fibrosis y depósito de colágena predominan.

Sin embargo, podemos encontrar casos que cursan con hepatitis fulminante que resuelven de manera parcial convirtiéndose en una enfermedad crónica secundaria a la cirrosis progresiva causada por el daño tan importante que sufrió la glándula.

Los pacientes pueden presentar **ascitis**, definida como la acumulación de fluido en la cavidad peritoneal. Esta alteración se debe al incremento en la presión portal secundaria a la inflamación de la glándula y la disminución de las proteínas plasmáticas como la albúmina. La disminución de la albúmina y otras proteínas también se debe a la disminución en la síntesis de proteínas que es función del propio hígado.

Con la formación de ascitis, la disminución en la producción de proteínas y de sustratos para hormonas, el metabolismo del sodio también se ve afectado.

De forma inicial se presenta una retención de sodio como resultado de la hiperaldosteronismo secundario, aunque para fines prácticos el paciente presenta una hiponatremia dilucional por el exceso de agua en el espacio extravascular que también puede ocasionar alteraciones neurológicas encontradas en estos pacientes.

Una de las alteraciones clínicas más graves es **la coagulopatía**. La deficiencia en los factores de coagulación es uno de los signos tempranos de la falla hepática.

La deficiencia en la vitamina k da como resultado la falta de síntesis en el hígado de los factores II, VII, IX y X que se ve reflejado en la prolongación en el tiempo de protrombina en las pruebas de laboratorio y clínicamente como sangrado. La vitamina K requiere de las sales biliares para llegar al hígado y comenzar su función de coenzima. Una disminución en el transporte de vitamina k o la disfunción del hepatocito, lleva a una deficiencia en la síntesis de los factores II, VII, IX y X.

La cuenta plaquetaria puede disminuir por la aparición de hiperesplenismo secundario a congestión que por lo general ocurre durante la falla hepática. Por lo general la hipertensión portal no es tan prolongada o crónica como para generar varices pero las alteraciones en la coagulación son suficientes para causar la muerte por sangrado a cualquier nivel del tracto digestivo.

Las alteraciones en la coagulación se ven agravadas por la **sepsis** y el desarrollo de **la falla orgánica múltiple** hasta provocar coagulación intravascular diseminada que afecta el resto de la cascada de coagulación que no depende de la función hepática.

Efectos neurológicos:

Una de las alteraciones más graves y que por lo general se han asociado a mal pronóstico es la **encefalopatía hepática**. Esta se refiere a la alteración en el estado neurológico causado por la incapacidad del hígado para remover los metabolitos neurotóxicos de la sangre. La aparición de la encefalopatía puede ser gradual o exacerbarse de forma súbita cuando se presenta un episodio de sangrado masivo, alteraciones metabólicas, hemodinámicas o infecciosas.

El problema se desarrolla cuando el hígado no puede metabolizar los productos nitrogenados producidos en el intestino. Los niveles de amonio sérico comienzan a elevarse y el paciente presenta desde confusión, irritabilidad, alteración del ciclo sueño vigilia hasta coma, edema cerebral y muerte.

Para la encefalopatía existen varias teorías. La hiperamonemia es la mas conocida y se explica ya que el amonio tiene un efecto en la membrana neuronal incrementando la función de los receptores GABA. La segunda teoría es la de formación de falsos neurotransmisores, donde la falla hepática modifica el perfil de los aminoácidos en el plasma (incrementando los aminoácidos aromáticos y disminuyendo los aminoácidos de cadena ramificada) lo que da como resultado alteración en le metabolismo cerebral. La tercer teoría es la neuroinhibición o la teoría de la GABA-benzodiacepina, donde se ve incrementado el efecto inhibitor del GABA y se sinergiza con las benzodiacepinas.

Es importante recalcar que la encefalopatía de la FHF es distinta a la observada en la hepatitis crónica. En la FHF por lo general se presenta de manera súbita y se acompaña de edema cerebral e hipertensión endocraneana.

El edema cerebral es una de las complicaciones más graves y se asocia a causa de muerte en los pacientes con FHF hasta en un 40%. (4,5)

El principal efecto del edema cerebral es la elevación en la presión intracraneana que a su vez afecta el flujo sanguíneo cerebral y la extracción de oxígeno. El flujo sanguíneo cerebral esta regulado por sustancias del metabolismo y se encuentra alterado en la hepatitis fulminante dejando al cerebro con una labilidad a los cambios de presión sanguínea que van desde hipoxia hasta mayor incremento en la presión intracraneana y sangrado. (4)

El monitoreo de la presión intracraneana es útil para el manejo de la FHF, incluso más que la TAC de cráneo, ya que la ausencia de cambios secundarios al edema cerebral, no excluye la hipertensión. A su vez la presión de perfusión cerebral menor a 50 mm Hg de manera persistente (tensión arterial media- PIC) es un factor predictivo de mal pronóstico posterior al trasplante. (4)

Aunque la encefalopatía hepática no es utilizada como criterio diagnostico en los niños, si se ha demostrado que tiene valor cuando se habla del pronóstico de los pacientes.

Efectos cardiovasculares:

La disfunción cardiovascular se acompaña de la falla orgánica múltiple. En estos pacientes existe una alteración circulatoria caracterizada por vasodilatación, resistencias vasculares sistémicas bajas, hipotensión, gasto cardiaco elevado, hipoxia , acidosis láctica entre otros. Se cree que la causa de estas alteraciones es el desarrollo de microtrombos capilares y cortocircuitos arteriovenosos. (4)

Las alteraciones electrocardiográficas son frecuentes, así como el desarrollo de edema pulmonar no cardiogénico y síndrome de dificultad respiratoria.

Alteraciones renales:

Las alteraciones renales se manifiesta con oliguria y retención de sodio y agua. Forman parte de la falla multisistémica y se reportan en el 55 a 84% de los casos. (4) La falla renal se asocia a un mal pronóstico y es el resultado de un síndrome hepato-renal o necrosis tubular aguda. Algunos pacientes solo desarrollan falla pre-renal secundaria a la depleción de volumen intravascular. (4)

El síndrome hepatorenal se caracteriza por una disminución en la excreción urinaria de $Na < 10 \text{ mmol/dl}$ y un sedimento urinario normal. Fisiopatológicamente existe una vasoconstricción selectiva en el parénquima renal sin daño estructural. (4)

La necrosis tubular aguda resulta de la hipotensión sistémica o directamente del daño ocasionado por drogas o medicamentos. Estos agentes tóxicos pueden ser incluso los causales de la FHF como es el caso del acetaminofén, o los utilizados en el manejo de la propia falla hepática.

4. Epidemiología:

Se estima una incidencia anual de FHF de 1 a 6 casos por millón Estados Unidos. (7) De forma mundial, cada año se registran 5 a 10% de trasplantes en adultos y niños a causa de falla hepática fulminante. (8) La FHF corresponde al 12.9% de los trasplantes en niños según la base de datos de SPLIT (*Studies of pediatric liver transplantation*). (9)

La sobrevida post-trasplante al año de la cirugía se reporta hasta del 80%. La muerte de los pacientes ya estando en la lista de espera es del 7 al 22 % y la recuperación de los pacientes en lista del 29 al 35%. (9)

De igual forma existen diversos datos acerca del tiempo de espera en la lista de trasplante que van desde unos cuantos días hasta semanas, dependiendo sobre todo si el programa de trasplantes incluye trasplante de donador vivo o no y de la cultura de donación de órganos de cada país.

En México no existen datos epidemiológicos al respecto.

La etiología de la falla hepática fulminante en niños varía en todo el mundo. En los países en desarrollo y en algunas comunidades de los países desarrollados la causa más importante es la hepatitis viral tipo A.

La hepatitis B solo se presenta en áreas endémicas y es poco frecuente en niños.

En la mayoría de las series reportadas se describe que la FHF idiopática corresponde hasta el 55-60% de los casos. (10)

En el Hospital Infantil de México existen tres tesis realizadas en donde se menciona acerca de la epidemiología de la hepatitis fulminante en nuestro medio.

La primera tesis a mencionar fue realizada en el 2001 donde se estudia una población de 5 años (1995-2001). Se incluyeron 54 pacientes; encontrando una mortalidad del 74%, misma que se reporta en la literatura previo a la era del trasplante. No se describe ningún paciente trasplantado o enlistado en este periodo estudiado.

En este periodo la causa principal de falla hepática fulminante corresponde a la etiología idiopática con un 53.7%, le sigue la etiología infecciosa con el 36%; autoinmune en el 7.4%, y por fármacos en el 1.8%. (11)

La segunda tesis, en el 2006, se incluyeron en el estudio 14 pacientes ingresados en la terapia intensiva de nuestro hospital. Se reporta en los resultados la siguiente distribución de la etiología de la hepatitis fulminante: Infecciosa (42.9%, de los cuales el 21.3% fueron causados por VHA), el 50% de origen indeterminado y 1% de origen autoinmune (LES). (12)

La última tesis fue realizada en el 2009, donde se reportan 87 px con diagnóstico de FHF de los cuales el 53.7% fue de causa indeterminada, 4.7% por causas metabólicas, 25.3% infecciosas, 9.2% autoinmune y 3.4% por intoxicación por acetaminofen. Estos porcentajes se asemejan a lo

reportado en la literatura. Lo anterior nos habla de que esta población estudiada si puede representar a la población mexicana. (13)

5. Diagnóstico:

Existen algunos puntos relevantes en el diagnóstico de la FHF:

1. Determinar si el paciente efectivamente cursa o no con una falla hepática fulminante.
2. Determinar la reversibilidad del daño hepático y la necesidad del trasplante
3. Determinar la causa de la falla hepática fulminante. Aunque el diagnóstico etiológico determina parte importante del tratamiento, no es lo más urgente.

El diagnóstico de la falla hepática fulminante ya se ha descrito anteriormente al mencionar los criterios de PALF (Pediatric acute liver failure group). (14)

Para abordar al paciente y determinar la causa se deben realizar los siguientes estudios:

Laboratorios generales	BH, PFH, PFR, ES, amonio, GGT, FA, DHL, gasometría con lactato, TP, TPT, factores de coagulación V, VII, grupo sanguíneo.
Serologías	VHA,B,C; CMV, VEB, leishmaniasis. Policultivo (sérico y urinario).
Metabólico	Ceruloplasmina, Cobre en sangre.
USG	Estructural y doppler.
EEC	
TAC	
Autoinmune	Inmunoglobulinas (IgG, IgM, IgA), Complemento (C3 y C4), Anti DNA, LKM, AML, AAM, ANA
Valoración oftalmológica	Anillos de Kayser-Fleischer

6. Hepatitis fulminante y factores de coagulación:

Las complicaciones por sangrado son una causa común de morbimortalidad en la falla hepática fulminante, y aunque ya hemos mencionado otros elementos que se alteran como la vitamina K y la trombocitopenia, nos enfocaremos en esta sección a los factores de coagulación. El grado de coagulopatía que pone a un paciente en riesgo de sangrar no es muy específico. Los pacientes con falla hepática presentan un riesgo similar a los que consumen medicamentos anticoagulantes en

los que se ha estudiado que un incremento en el INR mayor a 0.5 duplica la posibilidad de sangrar, y un INR mayor de 2 incrementa de forma dramática el riesgo de hemorragia fatal. (15)

La coagulación, es el proceso enzimático por el cual el fibrinógeno se convierte en fibrina, la cual a su vez forma el coágulo en un vaso sanguíneo específico. El proceso de coagulación implica toda una serie de reacciones enzimáticas encadenadas entre sí donde un par de moléculas activan a un número mayor de otras moléculas, las que a su vez activan a las siguientes moléculas y de una u otra forma se van regulando entre sí. (16)

Este proceso enzimático llamado cascada de coagulación, se lleva a cabo por 12 compuestos a los cuales se les denomina factores de coagulación (I-XII). (16)

Los factores V, II, VII, IX, X, XI y XII, son zimógenos (proenzimas) **sintetizados en el hígado**, que se convierten en enzimas activas cuando se hidrolizan algunas porciones de sus moléculas. Algunos de estos factores de coagulación requieren vitamina K par su síntesis en el hígado, entre ellos los factores II, VII, IX y X. (16)

La cascada de coagulación se divide para su estudio en tres vías: la intrínseca, la extrínseca y la vía común. La intrínseca y la extrínseca son las vías de iniciación y ambas confluyen en la vía común, la cual termina convirtiendo el fibrinógeno en fibrina. (16)

La falta de cualquiera de los factores de coagulación lleva al paciente a un estado de coagulopatía que lo pone en riesgo de sangrar por cualquier causa o sitio. (16)

Existen diversas formas de evaluar el estado de coagulación. Las más comunes son solicitando al laboratorio el TP (tiempo de protrombina), el TPT (Tiempo parcial de tromboplastina) y el INR (*Internacional normalizaed radio*). (16)

El TP y el INR son pruebas que evalúan la vía extrínseca de la coagulación. Se miden para evaluar la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles alteraciones como la insuficiencia hepática, deficiencia de vitamina K y el uso de la warfarina. Una elevación de esos parámetros puede deberse al la deficiencia de los factores II, V, VII, X y fibrinógeno. (16)

El TPT evalúa la vía intrínseca de la coagulación y aunque es útil en los pacientes con hepatitis fulminante, poco nos dice sobre la disfunción hepática en sí. (16)

EN 1956 Mindrum y Glueck describieron que en los pacientes con falla hepática existían valores de protrombina (factor II de coagulación) por debajo de lo habitual. (17)

PM Harris en 1990, realizó un estudio importante sobre los valores del TP y su relación con la mortalidad de los pacientes con FHF secundaria a intoxicación por paracetamol. Encontró que los pacientes con un incremento continuo en el TP matutino entre los días 3 y 4 de la ingesta tuvieron con un mal pronóstico, la mortalidad de estos pacientes fue del 93% comparada con el 22% de los pacientes que su TP disminuyó en esos dos días. Todos los pacientes que mostraron un

incremento en el TP en cualquier día después del cuarto día de la ingesta, fallecieron independientemente si el incremento era continuo o no. (18)

Según este estudio un incremento en el día 4 de la ingesta y un TP > 180 identifica un 65% de los pacientes con pronóstico fatal. Este porcentaje es en realidad muy bajo. Este valor en pacientes con FHF no relacionada a paracetamol no se ha determinado. (18)

Se asume que el hecho de que los pacientes que mejoran sus niveles de TP para el tercer día contra los que no lo mejoran o los que empeoran al 4to día, nos refleja el grado de necrosis hepática o el retraso en la regeneración de hepatocitos en los pacientes que fallecen. El estudio de PM Harris sugiere que el monitorizar los cambios diarios del TP en los pacientes con FHF por paracetamol, pueden identificar a los pacientes que se encuentren con alto riesgo y que se pueden beneficiar del trasplante. (18)

A diferencia del TP, TPT y del INR, la determinación individual de los factores de coagulación no es un estudio rutinario en hospitales. Sin embargo, la medición de los factores que dependen de la función hepática, cada vez son más solicitados y son más específicos de la síntesis hepática.

Factor de coagulación VII

Uno de los factores de coagulación más importante como causa de sangrado es el factor VII. Este factor es de vida media corta (2 a 5hr) por lo que es un buen indicador de la capacidad sintética del hígado y refleja la severidad de la necrosis hepática. (18, 19) Otro punto a favor es que es menos probable que el factor VII plasmático se afecte en los casos que presentan CID, ya que el factor VII es parte de la vía extrínseca de coagulación y no se destruye por la trombina. Por lo tanto, de todos los factores de coagulación, el factor VII es probablemente el índice más sensible de la función de síntesis del hígado. (19) Fue en 1975 cuando *Dymock* sugirió por primera vez que la reducción del factor VII de coagulación menor del 10% era de pésimo pronóstico y actualmente en algunas instituciones se usa como referencia para determinar si existe la posibilidad de que el hígado se regenere. (18)

El factor VII de coagulación ha mostrado ser un buen indicador pronóstico, y el uso de determinación del factor VII de manera seriada es más útil que una sola determinación. (19.20.21)

Factor de coagulación V:

El factor V es una proteína del sistema de coagulación llamada procelarina o factor lábil, que a diferencia de la mayoría de los factores no es enzimáticamente activa sino funciona como cofactor. Su deficiencia conlleva a la presencia de hemorragia. (16)

El factor V tiene una vida media plasmática de 12 horas aproximadamente, aunque puede durar hasta 36hr. El factor X activado, requiere de calcio y de el factor V para convertir la protrombina en trombina en la superficie de la membrana celular. (16) La disminución del factor V se presenta en algunas enfermedades genéticas, en las enfermedades hepáticas y también en la coagulación

intravascular diseminada, es por eso que su medición no tiene tanta confiabilidad como el factor VII en los casos donde se combinan ambas patologías (enfermedad hepática y CID).

En cuanto al factor V de coagulación, en 1975 en Paris, *Bernuau et al*, demostró, utilizando un análisis multivariado que la disminución de la concentración en el factor V es el factor pronóstico mas sensible en los pacientes con FHF por VHB. (18)

Concentraciones del factor V menor del 25% se reporta como de mal pronóstico, aunque este marcador proviene de estudios con pocos pacientes, proporciona uno de los indicadores más fáciles de obtener y que predice la mortalidad sin el trasplante. (22, 23) Este grupo de estudio utilizó el INR > 4 como elemento indicador de enlistar al paciente. Reportaron en sus resultados que 48% de los pacientes se enlistaron, 10% fallecieron esperando un órgano, 10% salieron de la lista por recuperación espontánea y el resto (80%) se trasplantó. (22)

7. Manejo de soporte y trasplante hepático:

Todos los pacientes con FHF deben ser considerados como posibles candidatos a recibir un trasplante por lo que deben ser referidos a un centro especializado. Una vez referidos, deberán ser evaluados por el grupo de trasplantes que determinará si el paciente cumple con los criterios para ser listado de manera inmediata.

La referencia a un centro de trasplante es esencial, casi determina la sobrevida. *Rivera-Penera, Los Angeles CA*, en 1997, demostró que los pacientes que no sobrevivieron tenían una media de días para el traslado de 12.2 comparado con 1.9 días de los que si sobrevivieron. (25)

El manejo de los pacientes con FHF debe ser de forma multidisciplinaria, abarcando los aspectos de la estabilidad hemodinámica del paciente, cobertura antimicrobiana considerando el estado de inmunosupresión, vigilancia estrecha del estado neurológico, aporte nutricional etc, al mismo tiempo que se busca la causa de la falla hepática.

El estado del paciente puede variar en cuestión de horas, de solo necesitar manejo de soporte a requerir trasplante o presentar deterioro súbito y muerte. Mientras el paciente no requiera trasplante o se encuentre en espera de uno, existen diferentes tratamientos de soporte para remplazar la función hepática que lo hacen mejorar su condición clínica y encontrarse en condiciones aptas para recibir el órgano o incluso recuperar su propia función hepática y sobreponerse a la enfermedad.

Una estrategia universal para disminuir el riesgo de sangrado en los pacientes con FHF es la corrección de la coagulación, en casos severos se ha requerido el uso de plasmaféresis para mejorar la hemostasia. No existen guías estandarizadas para el manejo de la coagulopatía en los pacientes con falla hepática fulminante. En algunos centros se utiliza solo en caso de realizar procedimientos invasivos y en otros centros se utiliza den manera profiláctica. (15)

Existen medicamentos específicos como el novoSeven que es un análogo sintético del factor VII y es de gran utilidad en los pacientes con grandes hemorragias. Este manejo puede ser útil en

pacientes que se encuentran en espera de recibir un órgano y que presentan sangrado o riesgo muy alto de sangrar o incluso previo al trasplante. Se ha demostrado incluso la disminución de la administración de plasma en los pacientes que reciben el factor recombinante. El problema es el precio del medicamento. (15)

Existen varias formas de remplazo hepático como el trasplante auxiliar hepático, soporte hepático bioartificial, perfusión hepática extracorpórea y otros métodos que están en fase experimental. En nuestro medio no contamos con soporte artificial y el trasplante auxiliar tampoco es utilizado. Contamos con el apoyo de la plasmaféresis y hemodiafiltración que también son útiles en el manejo de soporte.

El trasplante hepático auxiliar se basa en mantener el hígado nativo pensando en una posible recuperación y evitar la necesidad de uso de inmunosupresor de por vida o las complicaciones presentados por el trasplante en sí. Se debe limitar a pacientes con deterioro clínico y bioquímico pero que tienen una buena posibilidad de recuperación.

La técnica preferida es el trasplante hepático ortotópico y para reducir la inestabilidad hemodinámica que de por sí ya presentan estos pacientes, se prefiere el uso de la técnica de piggyback. (4)

Aunque es ideal que todos los pacientes que requieren de un hígado, lo puedan recibir, existen contraindicaciones para el trasplante como lo son la malignidad extrahepática, sepsis no controlada, daño cerebral irreversible por hemorragia intracraneana, edema cerebral que no responde y muerte cerebral. En el estudio de Lee *et al*, se reporta que el 10% de los pacientes se contraindicó el trasplante hepático. Una de las causas fue sepsis grave y coagulopatía. El 36% no recibieron un órgano por desarrollar insuficiencia renal. Todos estos pacientes presentaron falla orgánica multisistémica y fallecieron.

Otro dato importante a considerar es el número de pacientes que se encuentra en condiciones de recibir el órgano pero que fallece esperando en la lista, y este dato es crucial en nuestro medio pues la disponibilidad de los órganos es mucho menor que en países del primer mundo. Lee *et al* reporta que en su serie de 97 pacientes, 11 niños se enlistaron pero fallecieron esperando el órgano, la mayoría de ellos a causa de progresión de la acidosis y edema cerebral, hipertensión, hemorragia etc. No se menciona en este estudio el número de pacientes que se enlistaron, no recibieron un órgano y se recuperaron. (10)

Algunas series reportan que de todos los pacientes enlistados solo del 40% al 60% alcanzan a recibir un órgano. (26,27)

Los días de espera en lista en promedio son de 5.5 días (+7.4), lo cual no se ha reportado en nuestra población. (10,24)

8. Criterios pronósticos:

En las últimas dos décadas, se han propuesto diversas variables estáticas y dinámicas para determinar el pronóstico de los pacientes con FHF. (22) Esta lista de variables incluye: edad, etiología, grado de encefalopatía, pruebas bioquímicas, fosfato, alfa feto proteína, parámetros de coagulación, factor V, factor VII y grado de necrosis del parénquima hepático determinado por biopsia. (1,3,13,19,22,28,29,30) Aunque existen diferencias significativas reportadas en todas estas variables, cuando se compran con pacientes con FHF que sobrevivieron o fallecieron, son de poca ayuda para determinar el pronóstico individual, y más importante, decidir la necesidad de un trasplante. (28) Podemos decir que no existen criterios bien definidos, universales y aplicables para todas las poblaciones.

Criterios de Clichy: Desarrollada inicialmente para pacientes con VHB. (30)

- Encefalopatía hepática I-IV
- Factor V de coagulación <20%.
- Edad.
- Ausencia de antígeno de superficie VHB.
- AFP

Criterios de Londres King college: Desarrollada inicialmente para pacientes con intoxicación por acetaminofén. (30)

1. FHF por acetaminofén.
- pH arterial <7.3 independientemente del grado de encefalopatía.
 - Grado III o IV de encefalopatía.
 - TP > 100s.
 - Cr >3.4mg/dl

2. FHF de otra etiología

- TP > 100s.
- Tres de las siguientes variables independientemente del grado de encefalopatía:
 - + Edad < 10^a.
 - + Etiología: no VH A, B, hepatitis por halotano, reacción a fármacos.
 - + Duración de la ictericia antes del inicio de la encefalopatía mayor a 7 días.
 - + TP > 50s.
 - + Bilirrubina sérica > 18.

MELD > 30: (Model for end stage liver disease): Desarrollado para evaluar mortalidad en pacientes mayores de 12 años con TIPS. (28,31,32,)

- Creatinina sérica.
- Bilirrubina sérica total.
- INR (International normalized ratio) o tiempo de protrombina (TP).

Fórmula:

$$\begin{aligned} \text{Meld Risk Score} = & 10 \times [0.957 \times \log_e (\text{creatinine mg/dL}) \\ & + 0.378 \times \log_e (\text{bilirubin mg/dL}) \\ & + 1.120 \times \log_e (\text{INR}) \\ & + 0.643 \times \text{Cause of cirrhosis} (0 \text{ alcohol,} \\ & \text{cholestatic, 1 other etiologies)}] \end{aligned}$$

PELD > 30: (Pediatric liver disease severity score): Adaptación pediátrica del MELD. (28, 31, 32)

1. Para pacientes menores de 12 años.

Parámetros utilizados:

- Bilirrubina sérica total.
- Albumina sérica.
- Edad del paciente.
- Falla para crecer.

Fórmula:

A

$$\begin{aligned} \text{PELD Risk Score} &= -0.436 \text{ age } (<1 \text{ yr}) \\ &\quad - 0.687 \log_e \text{ albumin g/dL} \\ &\quad + 0.480 \log_e \text{ total bilirubin mg/dL} \\ &\quad + 1.857 \log_e \text{ INR} \\ &\quad + 0.667 \text{ growth failure } (<-2\text{SD}) \end{aligned}$$

En medios como el nuestro, donde la donación de órganos cadavéricos no es cotidiana y la tasa de donación cadavérica es muy baja (3 donadores/millón hab/año) y donde la cirugía de trasplante de donador vivo relacionada esta muy limitada a algunos centros y no se ofrece de rutina a pacientes con FHF por cuestiones éticas; la determinación de los candidatos que necesitan un órgano en crucial.

Se ha visto que los factores mas importantes para predecir la sobrevida de los pacientes con FHF son el grado de encefalopatía, la edad del paciente y la causa de la FHF. Existen otras variables que se han usado para predecir la probabilidad de recuperación, pero su valor predictivo no se ha establecido. Estos valores son: TP, concentración de bilirrubina, pH arterial, Valores bajos de fosfato y niveles elevados de amonio. (8)

La biopsia hepática no ha demostrado predecir la recuperación y por los riesgos no se recomienda de forma rutinaria en los pacientes con FHF. (8)

En los años 80's los criterios de King's College y Clichy's se aceptaron y validaron como las herramientas más útiles para establecer el riesgo de muerte y la necesidad de trasplante. Sin embargo, la mayor limitante de estos criterios es su bajo valor predictivo negativo. Por ejemplo: una proporción significativa de pacientes con criterios negativos (23 a 70%) finalmente fallecieron o requirieron un trasplante, y un 21% de adultos con FHF que completan los criterios, sobreviven sin un trasplante. (28)

Estos dos sistemas se han comparado para determinar cual es más aplicable. Según Won Choong y colaboradores, para la toxicidad por acetaminofén, ninguno de los dos sistemas muestra una sensibilidad aceptable (71 vs 86%) ni especificidad (78% vs 56% respectivamente), valor predictivo positivo (71% vs 60%), VPN (78 vs 83%) para predecir la sobrevida sin trasplante. (29) En contraste, estos dos sistemas son útiles en casos de FHF no relacionada al acetaminofén: Sensibilidad (96% vs 80), especificidad (100 vs 100%), VPP (100% vs 100%) VPN 67% vs 29%). De forma global los criterios de Londres son más efectivos y ninguno de los dos sirve par los casos de FHF por acetaminofén. (29)

Otro estudio demuestra que los criterios *MELD* y *PELD* son superiores a los criterios de *Clichy* y *kings College* para determinar el pronóstico tanto de adultos como de niños en FHF con un 95% IC de 1.02-1.19; un C-statistic de 0.79 y un valor de *p* de 0.008. *MELD* y *PELD* no fueron diseñados originalmente para fhf, en realidad solo revelan la gravedad del paciente en la lista de espera. (28)

En un estudio reciente se comparó los criterios de *Clichy* y *Londres* contra el *MELD* en pacientes que presentaban FHF de varias etiologías descartando los que eran secundarios a intoxicación por acetaminofén. Este estudio encontró que el *MELD* resultó tener un excelente resultado, en niños y adultos, con una certeza diagnóstica del 95% y un C-statistics score de 0.96 comparando con los criterios de *Londres* y *clichy*. *MELD* se asoció con el menor valor de resultados falsos negativos, siendo mejor predictor de mortalidad. (31)

Tabla 2 (14). Valoración de pronóstico en FHF

Modelo	VPP%	VPN%	CD%	C-statistic
Londres	71	84	78	78
Clichy	91	72	78	76
MELD >30	91	100	95	96

VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; CD, certeza diagnóstica.

MELD y *PELD* también tienen limitantes: El número de pacientes que sobrevive o muere sin trasplante es muy pequeño y los análisis incluyen tanto niños como adultos donde el pronóstico es muy diferente. Este estudio es solo de un centro de referencia y no se sabe si es aplicable a otras poblaciones. (28)

En el 2007 Radha et al comparo *MELD* y *PELD* contra una serie de criterios en una corte de pacientes con FHF. (33) Estudio variables como: Edad, sexo, duración de la ictericia, intervalo entre la ictericia y la encefalopatía, encefalopatía grado III y IV, presencia de ascitis, infusión de PFC, edema cerebral, hemoglobina, leucocitos, bilirrubina, enzimas hepáticas, albúmina, tiempo de protrombina, creatinina, fosfatasa alcalina y hemoglobina glicosilada. Posteriormente realizó un análisis univariado de todas estas variables encontrando que solo seis tenían significancia estadística: Edad, JEI (Intervalo entre la ictericia y la encefalopatía), Grado II y IV de encefalopatía, edema cerebral, TP > 35 y Cr >1.5; y valoró la presencia de estas variables utilizadas de forma individual, dos variables juntas, 3 y 4 variables juntas y las comparo con *MELD* y *PELD* encontrando datos interesantes:

- *MELD* tiene una sensibilidad comparable, pero menor especificidad, VPP, VPN y certeza diagnóstica que cuando se utilizan tres criterios juntos. (33)
- El área bajo la curva ROC para 3 criterios es mucho más alta que el área bajo la curva ROC de *MELD* y de los criterios KCH. (33)

Independientemente si estos factores son o no relevantes para nuestra población lo importante es entender que no se puede determinar el pronóstico de un paciente con un solo criterio.

10. La evolución del manejo de los pacientes con FHF en el Hospital Infantil de México

En 1998, cuando se inició el programa de trasplantes en nuestro hospital, no se ofrecía a los pacientes que tenían el diagnóstico de falla hepática fulminante, ya que estos pacientes son de alto riesgo para fallecer durante el procedimiento y se requiere de mayor experiencia para su manejo tanto a nivel quirúrgico como de soporte anestésico durante el procedimiento y posteriormente en la unidad de terapia intensiva. Conforme el grupo de trasplante adquirió mayor experiencia, mejoraron los resultados y se estableció una red nacional de procuración, se empezó a ofrecer la alternativa del trasplante a los pacientes con FHF, siendo el primer trasplante en esta patología en el año 2002.

Al igual que se ha ido adquiriendo experiencia en el quirófano, cada vez se obtienen mayores recursos para el manejo de estos pacientes previo al trasplante o a su recuperación, así como de métodos diagnósticos para determinar la causa de la enfermedad y el pronóstico.

En el Hospital Infantil de México, no se contaba con el equipo necesario para la determinación de los factores de coagulación. Estos eran enviados a otros hospitales o laboratorios que contaban con este recurso. Posteriormente se consiguió un kit y se logró que de manera eventual se realizaran. Recientemente se ha establecido la prueba de manera rutinaria en el hospital.

En cuanto al manejo de soporte, también se ha establecido una mejor terapéutica en la terapia intensiva y el resto del hospital además de que ahora se cuenta con otros recursos que han demostrado mejorar la sobrevida de los pacientes o de las condiciones con las que llegan al trasplante, por ejemplo: la plasmaféresis y hemodiafiltración, recursos con los que ahora se cuenta de manera rutinaria.

JUSTIFICACION

La hepatitis fulminante es una condición grave que sin el manejo adecuado tiene pésimo pronóstico. En nuestro medio existen pocos centros hospitalarios que cuenten con todos los recursos necesarios para el manejo de esta patología. Las intervenciones tempranas y la presencia de equipo multidisciplinario que cuente con programa de trasplante hepático, es indispensable para poder dar una atención adecuada y mejorar las posibilidades de supervivencia.

La problemática radica principalmente en que la donación de órganos es muy escasa y que los pacientes con falla hepática fulminante tienen poco tiempo para recibir el injerto antes de fallecer. Por otro lado, algunos de estos pacientes podrán regenerar tejido hepático y recuperarse sin la necesidad del trasplante. Esta posibilidad de recuperación es incierta y a la fecha no existe un método efectivo para predecir con certeza que pacientes requieren del trasplante para sobrevivir y cuáles podrán recuperar la función del hígado nativo sin el trasplante.

En el programa de trasplante hepático del HIM, se utiliza la determinación seriada de los factores V y VII de coagulación para determinar la reversibilidad del daño hepático y la posibilidad de recuperación y así determinar cuándo listar a un paciente y cuándo dar solo manejo de soporte en lo que se recupera de la enfermedad.

Es necesario evaluar si estos criterios han sido útiles para predecir que paciente requerirá de un trasplante para sobrevivir y de esta manera, no listar pacientes que podrán regenerar su hígado nativo; ya que hasta este momento no existen suficientes estudios que le den fuerza y validez a la determinación de los factores de coagulación como criterios pronóstico de la falla hepática fulminante en niños.

OBJETIVOS

I. OBJETIVOS GENERALES

Evaluar si los factores de coagulación V y VII son útiles para predecir la reversibilidad del daño hepático en los pacientes con falla hepática fulminante y determinar cuales pacientes se deben listar para recibir un trasplante y cuales pueden recuperarse de la enfermedad con manejo de soporte.

II. OBJETIVOS secundarios

1. Describir las características demográficas, los signos y síntomas presentados con mayor frecuencia, la etiología y evolución de los pacientes con FHF en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
2. Medir la frecuencia con la que los pacientes presentaron algún grado de encefalopatía al ingreso al hospital y analizar la relación entre el grado de encefalopatía hepática de cada paciente con el pronóstico final del mismo.
3. Medir el porcentaje de pacientes trasplantados en nuestro hospital que corresponden a casos con hepatitis fulminante.
4. Analizar la sobrevida actuarial de los pacientes trasplantados por FHF en nuestra institución.
5. Medir el número de pacientes con FHF enlistados para trasplante hepático y describir cuál es el tiempo promedio en la lista de espera, cuántos si se trasplantaron, cuántos murieron esperando un órgano, cuántos sobrevivieron sin trasplante.
6. Describir las causas por las que algunos de los pacientes no fueron listados para trasplante.

HIPOTESIS

Los factores de coagulación V y VII son útiles para predecir la reversibilidad del daño hepático en los pacientes con hepatitis fulminante y así determinar cuales pacientes requieren de ser listados para recibir un órgano o cuáles pueden recuperarse de la enfermedad solo con manejo de soporte.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio:

Este estudio es retrospectivo, clínico y descriptivo de una serie de casos.

Población:

Todos los pacientes del Hospital Infantil de México que ingresaron con el diagnóstico de falla hepática fulminante en el periodo comprendido desde 1998-2011 .

Criterios de inclusión:

1. Pacientes que ingresaron al hospital infantil con el diagnóstico de FHF en el periodo comprendido de 1998 al 2011.
2. Pacientes con expediente completo.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que ingresaron con el diagnóstico de falla hepática fulminante pero que no cumplen con los criterios descritos para la enfermedad.

Variables:

- Edad, sexo, estado nutricional, patologías de base, referencia de otro hospital, signos y síntomas, causa de la hepatitis fulminante, factores de coagulación, grado de encefalopatía, mortalidad, sobrevida y trasplante.

Definiciones Operacionales:

Criterios del grupo PALF (Pediatric acute liver failure):

Se define a la falla hepática fulminante en niños, según los siguientes criterios del grupo de estudios PALF.

- Pacientes pediátricos sin evidencia conocida de enfermedad hepática crónica.
- Evidencia bioquímica de daño hepático agudo.
- Coagulopatía por falla hepática definida como TP > 15 seg o INR > 1.5 que no corrige con vitamina K con la presencia clínica de encefalopatía hepática o un INR > 2 sin importar la presencia o grado de la encefalopatía.

Toxicidad por acetaminofén:

- Niveles tóxicos de Acetaminofén basados en el normograma de Rumak o historia de ingesta aguda de 100mg/kg en 24hr.

Hepatitis Autoinmune:

- 1 ó mas anticuerpos positivos (ANAS, AML, LKMA, ADNA), sin evidencia serológica de hepatitis viral.

Indeterminada:

- Sin causa encontrada en el estudio.

Por otras drogas:

- Se descarta toxicidad por acetaminofén.
- Serologías o anticuerpos negativos.
- Relación con la ingesta de algún fármaco y el inicio de los síntomas o el hallazgo de niveles elevados de dicho fármaco.

Hepatitis viral:

- IgM positivo para el virus.
- Ó PCR positivo para el virus.
- Histopatológico.

Enfermedad metabólica:

- Pruebas de laboratorios especificas como Wilson a-1 antitripsina, defecto enzimático, defecto de oxidación etc.

Criterios para listar a un paciente en el HIM

1. Se utilizan los criterios PALF para determinar cual paciente tiene FHF.
2. A su ingreso en conjunto con los laboratorios y estudios de gabinete, se solicitan factores de coagulación (V, y VII).
3. Cuando el factor VII es menor del 10% y el factor V es menor del 20% se lista el paciente para trasplante hepático ante el CENATRA como código cero. Esto en caso de que las condiciones del paciente lo permitan y no existan contraindicaciones para el trasplante.
4. Si un factor esta por arriba del corte y otro por debajo del valor de corte, se continúa la terapia de soporte y se revalora con nuevos factores. Si el paciente presenta disminución en el nivel de los factores o deterioro neurológico se lista siempre y cuando no existan contraindicaciones para el trasplante. Si los valores mejoran en las determinaciones seriadas, se vigila al paciente hasta asegurarse que se haya recuperado.

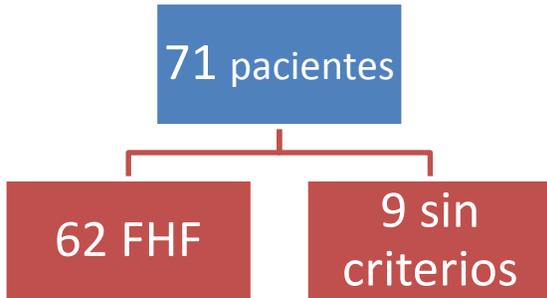
5. Si ambos factores se encuentran por arriba del corte, se vigila al paciente y se toman nuevos factores de manera seriada hasta que el paciente se encuentre con datos francos de recuperación hepática.
6. Si los factores están por debajo del corte pero mejoran en las determinaciones seriadas, el paciente continúa listado y solo se vigila hasta asegurarse que se ha recuperado.
7. Las determinaciones seriadas se realizan dependiendo de la evolución de cada paciente. Ya sea diario, cada tercer día, semanal etc.
8. Es importante considerar que para que esta estrategia sea de utilidad, los factores de coagulación deben tomarse por los menos 8 horas después de cualquier transfusión de hemoderivados o procedimiento terapéutico (plasmaféresis, hemodiafiltración, etc.)
9. Independientemente de los factores, pueden existir contraindicaciones para listar a un paciente, como pueden ser: falla orgánica múltiple, sepsis no controlada, deterioro neurológico severo o muerte encefálica, anuria sin respuesta a tratamiento, choque refractario o requerimientos aminérgicos muy altos, enfermedad sistémica no recuperable y entorno social y familiar no adecuado.

Análisis de resultados:

Se realizó el análisis estadístico a través de la prueba de Chi cuadrada (o prueba exacta de Fisher, según sea el caso) para evaluar si existe asociación entre las variables reportadas.

RESULTADOS

Para este estudio se revisaron un total de 71 expedientes de pacientes. Se descartaron nueve pacientes que no cumplían con los criterios descritos para la definición de FHF, por lo que la población final del estudio fue de 62 pacientes.



Variables demográficas:

Las características demográficas de la población de estudio se resumen en la Tabla 1. Dentro de la distribución de género hubo un total de 29 pacientes femeninos (46.7%), y 33 pacientes masculinos (53.2%). Se reportaron 42 pacientes sin desnutrición al ingreso (67.7%), 14 pacientes con desnutrición grado I (22.5%), 4 pacientes con desnutrición grado II (6.4%), un paciente con desnutrición grado 3 (1.6%) y en un paciente se desconoce su estado nutricional.

En cuanto a la distribución por edad se encontró que la mayoría fueron lactantes (23 pts, 37%), seguido de escolares (18 pts, 29%), preescolares (13 pts, 20.9%), adolescentes (5 pts, 8%) y finalmente el grupo de menores de un año con 3 pacientes (4.8%)

Grafico 1. Distribución por edad:

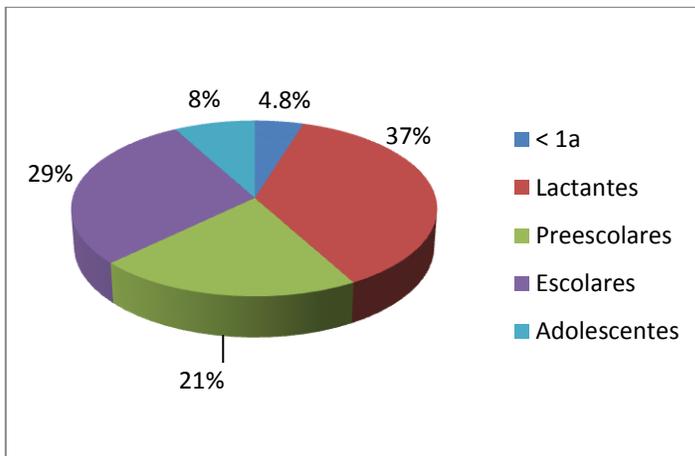


Tabla 1. Variables demográficas.

	No. de pacientes	Porcentaje %
GENERO		
Masculino	33	53.2%
Femenino	29	46.7%
EDAD		
< 1año	3	4.8%
Lactantes	23	37%
Prescolares	13	18%
Escolares	18	29%
Adolescentes	5	8%
DESNUTRICION		
Sin DN	42	67.7%
DN I	14	22.5%
DN II	4	6.4%
DN III	1	1.6%
Desconocido	1	1.6%

DN. Desnutrición

Cinco pacientes presentaban patologías de base como enfermedad de Duchenne, crisis convulsivas, pie equino varo, espasmo del sollozo, antecedente remoto de infección por hepatitis A y varicela.

La sintomatología más frecuente se describe en la tabla 2: Encontramos que el 90% de los pacientes presentan ictericia siendo este signo, el más frecuente, seguido de fiebre y alteraciones neurológicas.

Tabla 2. Signos y síntomas:

Síntomas	No. De pacientes	Porcentaje %
Ictericia	66	90%
Fiebre	48	77%
Alteraciones neurológicas	41	67%
Vómito	35	56%
Dolor abdominal	27	43%
Hepatomegalia	22	35%
Acolia y coluria	16	25%
STDA y STDB	15	24%
Ascitis	15	24%

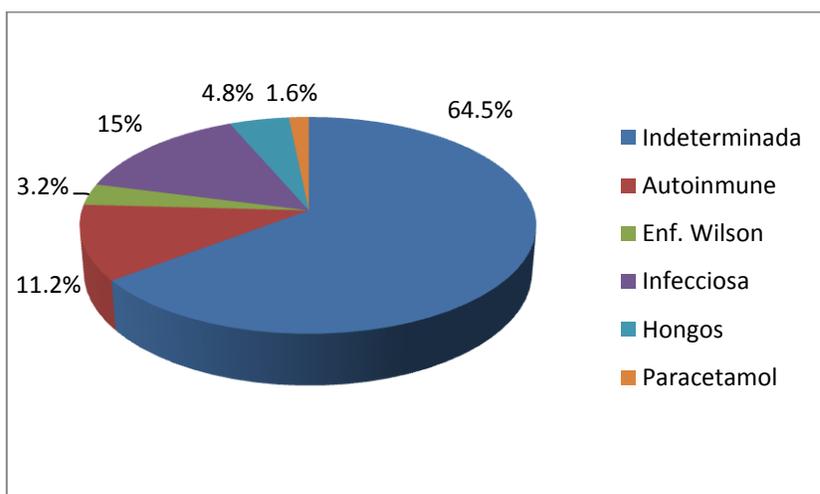
Otros datos referidos que encontramos en menor frecuencia fueron astenia y adinamia (8 pts), distensión abdominal (3pts), edema de extremidades (8pts) y epistaxis o petequias (8 pts).

Etiología de la falla hepática fulminante:

En nuestro grupo de estudio predominó la etiología indeterminada en 40 pacientes (64%), autoinmune en 7 (11.2%), enfermedad de Wilson en 2 (3.2%), infecciosa en 9 (14%), intoxicación por hongos en 3 pacientes (4.8%) y un paciente por intoxicación con paracetamol (1.6%).

Dentro de las causas infecciosas, 6 pacientes desarrollaron FHF por virus de hepatitis A, 1 paciente por virus hepatitis B, uno por leptospira y el último por virus de Epstein Barr.

Grafico 2. Etiología



Referencia al hospital:

De todos los pacientes estudiados 22 (35.4%) ingresaron al hospital sin haber sido referidos de otros hospitales aunque la mayoría habían sido valorados por médicos particulares y no se contaba en el expediente con algún tipo de resumen o valoración.

Por otro lado, 40 pacientes (64%) fueron referidos para su estudio, manejo intensivo o trasplante y de ellos, 19 (47%) provenían de otro estado de la República Mexicana.

Los pacientes referidos permanecieron un promedio de 6.0 días hospitalizados en el lugar de referencia, con un mínimo de 8hr en el hospital y un máximo de 36 días. Desconocemos en cinco pacientes el número de días hospitalizado en el lugar de referencia.

En este estudio encontramos que los pacientes que llegaron al HIM sin haber sido manejados en otro hospital tienen una mejor sobrevida que los que fueron referidos por otras instituciones; probablemente esto se deba a que los pacientes referidos tardan más en iniciar el manejo adecuado. Los pacientes referidos tuvieron una sobrevida del 27%, mientras que los no referidos fue de 36%. Sin embargo estos resultados no tuvieron significancia estadística ($p=0.715$).

Referencia	Sobrevida	Fallecimiento	Total
Pacientes referidos	10 (27%)	27 (72%)	37
Pacientes no referidos	9 (36%)	16 (54%)	25
Total	19	43	62

Chi cuadrada: p 0.715

Si tomamos en cuenta la fecha de inicio de síntomas referidos por cada paciente hasta que llegaron al HIM, independientemente de si fueron referidos por otro hospital o no, existe un rango de 1 día hasta 60 días, con un promedio de 17.4 días previo al inicio del manejo en nuestro hospital.

La sobrevida va en relación a el inicio del manejo temprano; los pacientes que ingresaron con menos de 7 días de haber iniciado su sintomatología, tuvieron una sobrevida del 40%, los que ingresaron con 7 a 21 días de inicio de los síntomas tuvieron una sobrevida del 31% y finalmente, cuando llegaron con mas de 22 días de haber iniciado los síntomas, la sobrevida fue del 23%. Sin embargo este resultado no tiene significancia estadística ($p=0.644$)

Tabla: Inicio de síntomas y sobrevida.

Inicio de síntomas	Sobrevida	Fallecimiento	Total
Menos de 7 días	4 (40%)	6 (60%)	10
De 7 a 21 días	11 (31%)	24 (68%)	35
Mas de 22 días	4 (23%)	13	17
Total	19	43	62

Prueba exacta de fishers: p 0.644

Estado neurológico:

La encefalopatía hepática al ingreso y su relación con la sobrevida se resumen en la tabla 3, donde se aprecia que a mayor grado de encefalopatía menor sobrevida.

Tabla 3. Relación del grado de encefalopatía al ingreso y sobrevida.

Grado de encefalopatía	Sobrevida	Fallecimiento	Total
S/encefalopatía	8 (72%)	3 (27%)	11
EI	5 (33%)	10 (66%)	15
EII	5 (29%)	12 (70%)	17
EIII	2 (20%)	8 (80%)	10
EIV	2 (22%)	7 (73%)	9

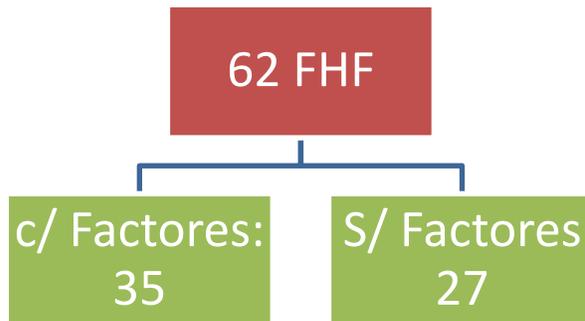
Prueba exacta de fishers: p 0.980

A 36 pacientes se les hizo TAC en las primeras 24hr de ingreso de las cuales 11 se reportaron normales independientemente del grado de encefalopatía; 17 con edema cerebral leve sin otra alteración, 4 con edema moderado, 2 con edema severo y dos con hemorragia subaracnoidea.

A 13 pacientes se les realizó una segunda TAC de control. Tres pacientes no presentaron deterioro en los datos encontrados en la tomografía inicial, 5 pacientes tuvieron deterioro en cuanto al grado de edema cerebral reportado inicialmente y tres pacientes con reporte de edema inicial presentaron en el estudio consecutivo datos de hemorragia o infarto cerebral. Un paciente con edema leve presento mejoría, siendo la TAC de seguimiento normal.

Factores de coagulación:

De los 62 pacientes con criterios para hepatitis fulminante, se realizó determinación de factores de coagulación V y VII a 35 pacientes (56.4%) y no fue posible efectuar el estudio en 27 pacientes (43.5%) por que no se tenía el estudio disponible en ese momento, el paciente no fue valorado por el servicio de trasplante o falleció antes de poder realizar el estudio.

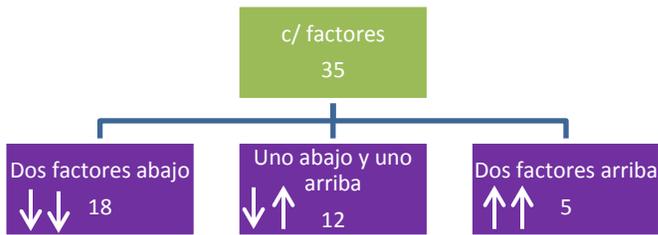


De los 27 pacientes a los que no se realizaron los factores, 4 se recuperaron (14.8%) y 23 no lo hicieron (85.2%), uno de los cuales logró trasplantarse con éxito.



THODC: Trasplante hepático ortotópico de donador cadavérico

A los 35 pacientes que sí tuvieron determinaciones de factores de coagulación se dividieron en tres grupos: el primero, donde ambos factores se encontraban por debajo del valor de corte, el segundo grupo, donde uno de los dos factores se encontraban por debajo del corte y el otro por encima del corte y, el tercer grupo en donde ambos factores se encontraban por encima del corte.

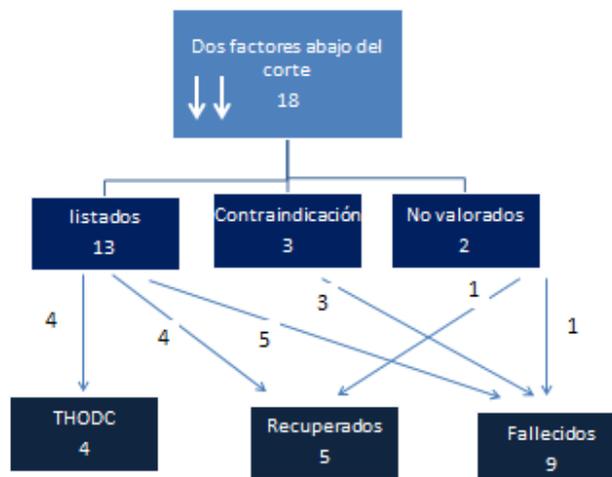


Primer grupo:(ambos valores debajo del corte)

Se encontraron 18 pacientes con ambos valores por debajo del corte, de los cuales 13 entraron a la lista de trasplantes, 3 no fueron listados por tener contraindicación para la cirugía, y 2 pacientes no fueron valorados por el servicio de trasplantes.

De los pacientes que se listaron, 4 recibieron un órgano, 4 se recuperaron y no ameritaron trasplantarse y 5 pacientes fallecieron en la lista de espera. Todos los pacientes que se recuperaron, presentaron factores de coagulación que mejoraron a valores por arriba del corte en determinaciones subsecuentes.

Los tres pacientes con contraindicación para el trasplante fallecieron y de los dos que no se valoraron, uno falleció y otro sobrevivió.



Finalmente, de los 18 pacientes de este grupo, 4 (22%) recibieron un órgano, 5 (27%) se recuperaron y 9 (50%) fallecieron. Para fines estadísticos 27% (5px) se recuperaron y 73% (13px) no se recuperaron o se trasplantaron.

Segundo grupo: (un valor por debajo del corte y el otro arriba)

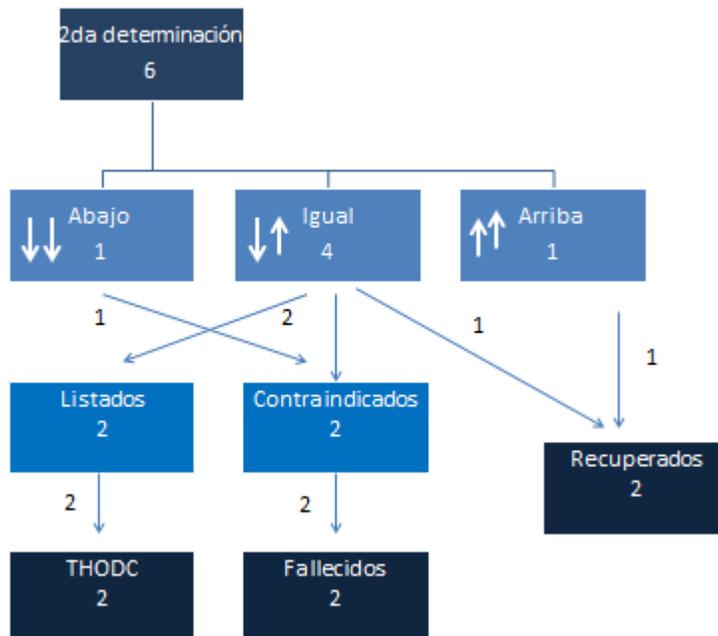
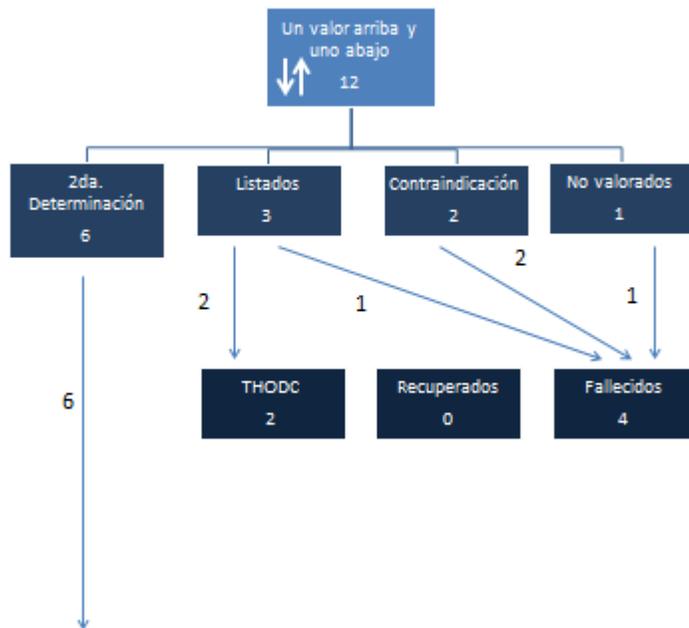
Del segundo grupo se obtuvieron 12 pacientes, de los cuales:

- Tres se listaron para trasplante por presentar además de un factor de coagulación por abajo del corte, la presencia de deterioro neurológico sin ser tan importante como para contraindicar el procedimiento quirúrgico. De estos tres pacientes dos recibieron un órgano y el tercero falleció en la lista de espera.
- Dos pacientes presentaron deterioro y el trasplante se contraindicó, ambos fallecieron.
- Un paciente no se valoró por el servicio y también falleció.
- Los otros 6 pacientes siguieron con manejo de soporte en la terapia intensiva y se les tomó una segunda determinación de ambos factores de coagulación.

En la segunda determinación de factores se obtuvieron los siguientes resultados:

- Un paciente obtuvo los dos factores por debajo del corte, se deterioro y no se encontraba en condiciones de listarse y falleció.
- Cuatro pacientes obtuvieron nuevamente un factor arriba y otro abajo del corte, dos de ellos se listaron y se trasplantaron, uno se recuperó y otro falleció sin poderse listar por contraindicación.
- El sexto paciente con una segunda determinación, los factores salieron por arriba del corte y se recuperó.

Todos los pacientes que se recuperaron también mostraron una mejoría en los factores de coagulación hasta valores por arriba del corte en determinaciones subsecuentes.



Para fines estadísticos, se recuperaron 2/12 pacientes (16.6%), se trasplantaron 4/12 (33.3%) y fallecieron 6/12 (50%).

Tercer grupo: (ambos factores arriba del corte)

En este grupo obtuvimos a cinco pacientes quienes por tener los dos factores por arriba del corte, se mantuvieron con manejo de soporte en la terapia intensiva y se les tomó una segunda determinación de factores. En la segunda muestra dos pacientes presentaron disminución de ambos factores estando por debajo del valor de corte, sin embargo, no pudieron ser listados por presentar contraindicación para el trasplante y ambos fallecieron. Por el contrario, los tres pacientes que permanecieron con ambos factores con valores por arriba del corte, dos se recuperaron y uno falleció por sepsis no controlada con función hepática estable.



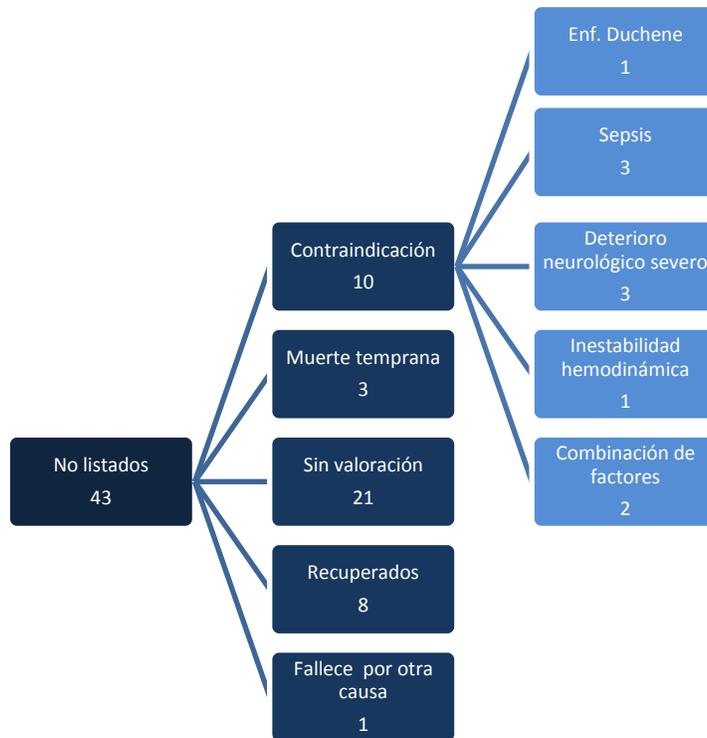
Resultados globales:

De manera global, incluyendo a los 62 pacientes, (con o sin factores de coagulación) 13 pacientes sobrevivieron con el hígado nativo (regeneración hepática espontánea de solo el 20.9%), lo que quiere decir que la mortalidad sin trasplante es del 80%.

Diecinueve pacientes se listaron para un trasplante, de los cuales se logró trasplantar a 9 (47.3% de la lista). Los otros 10 diez pacientes que se listaron y no se trasplantaron, cuatro (21%) se recuperaron y se desactivaron de la lista de trasplante por mejoría y seis (31.5%) fallecieron en espera de un injerto.

De los 43 pacientes que no se listaron las causas fueron: Contraindicación para el trasplante en 10px (3 px con sepsis, 3 con deterioro neurológico severo, 1 px con inestabilidad hemodinámica, 1 con Enf. De Duchene y dos pacientes con la combinación de factores); Sin valoración por el

servicio de trasplantes en 21 pacientes, 8 pacientes se recuperaron, 3 fallecieron antes de poder listarse o valorarse y un paciente murió de otra causa (sepsis) con recuperación de la función hepática.



De los nueve pacientes trasplantados, 7 (77%) sobrevivieron y 2 (22%) fallecieron. Las causas de fallecimiento fueron en un paciente por falla orgánica múltiple por enfermedad autoinmune de base y el segundo por presentar síndrome del séptimo día.

Los factores de coagulación y su valor predictivo:

Cuando analizamos los factores de coagulación como prueba diagnóstica para determinar la reversibilidad de la falla hepática, encontramos que en la primera determinación se obtuvieron 18 pacientes con los dos factores por abajo del corte, de los cuales, no se recuperaron 13 (fallecieron o se trasplantaron). Esto nos da un valor predictivo positivo (VPP) del 72%.

Para el grupo que obtuvo ambos factores por arriba del corte (5 pacientes), fallecieron 2 pacientes, lo que nos da como resultado un valor predictivo negativo (VPN) del 40%.

Como la evaluación de cada paciente no termina cuando se decide listar o no listar a los pacientes, la mayoría de ellos tuvieron una segunda determinación de factores de coagulación. Con esta segunda determinación, el total de pacientes que obtuvo los dos factores por abajo del corte fueron 16, de los cuales, fallecieron los 16. **Esto nos da un VPP del 100%, lo que significa que**

todos los pacientes que mantengan los factores por abajo del corte en determinaciones subsecuentes van a fallecer.

Finalmente, de los pacientes con los dos factores por arriba del corte para la segunda determinación, se obtuvo un total de 9 pacientes de los cuales 8 sobrevivieron lo que significa un valor predictivo negativo del 88%.

Días de espera en la lista de trasplante:

Los pacientes que se listaron y pudieron ser trasplantados tuvieron un tiempo promedio en lista de espera de 2.6 días (rango 1-6 días), mientras que los que fallecieron en espera del injerto lo hicieron en promedio a los 6.5 días después de haber sido listados (rango 2-10 días).

Insuficiencia renal y sobrevida:

Uno de los factores de mal pronóstico para la sobrevida en los pacientes con FHF, es la insuficiencia renal. En esta serie se reportaron 18 pacientes con insuficiencia renal aguda de los cuales 17 fallecieron (95%), a diferencia de una mortalidad del 59% en aquellos que no desarrollaron IRA. El paciente que sobrevivió, mejoró su función renal con diálisis peritoneal.

	Sobrevida	Fallecimiento	Total
IRA	1 (5%)	17 (95%)	18
Sin IRA	18 (40%)	26 (59%)	44
Total	19	43	62

IRA: Insuficiencia renal aguda.

Prueba exacta de fishers: p 0.006

ANALISIS DE RESULTADOS.

El Hospital Infantil de México es de los pocos que centros en el país que ofrece el trasplante hepático a los pacientes con FHF. Considerando lo difícil que resulta la donación de órganos en países en desarrollo y la alta mortalidad de esta enfermedad, la serie de casos presentada es quizá la mas grande al respecto en México.

Presentamos una serie de casos de pacientes con falla hepática fulminante, corroborado con los criterios de la PALF, que ingresaron en el periodo comprendido de Enero de 1998 a Febrero del 2012. En doce años tuvimos un total de 62 pacientes.

Del grupo estudiado, tuvimos un porcentaje de presentación similar para hombres y mujeres y la edad promedio fue de 4.6 años con un mínimo de 3 meses al ingreso y un máximo de 14 años. El grupo de edad predominante fue el de lactantes (37%) y siendo el de menor representación en nuestra población el grupo de menores de un año con 4.8%. Es característica de nuestra población la hace por definición una serie de alto riesgo, ya que en la literatura mundial, la edad pediátrica es uno de los factores considerados de muy mal pronóstico para la FHF en la mayoría de las escalas conocidas (KC y C y PELD). (10, 28, 29)

En cuanto al estado nutricional, la mayoría de los pacientes (67.7%) no presentaban ningún grado de desnutrición, lo que refleja que la FHF, a pesar de lo dramático del cuadro, es un proceso agudo que se instaura en pacientes previamente sanos

El síntoma que con mayor frecuencia se reportó al ingreso fue la ictericia (90%), seguida por la fiebre (77%) y alteraciones neurológicas (67%). Todas estas alteraciones son inespecíficas y deben de alertar al médico de primer contacto a iniciar una evaluación temprana de la función hepática y no asumir que se trata de una simple hepatitis viral.

Al igual que en la mayoría de las series mundiales, en nuestro hospital la causa mas frecuente de FHF fue la indeterminada en un 64%, seguida de causas infecciosas (14%) y autoinmunes (11.2%). Aunque solo encontramos a 3 pacientes con FHF por hongos, cabe mencionar que esta causa se refiere muy poco en series de países desarrollados, a diferencia de la intoxicación por paracetamol. En cuanto a las causas infecciosas, el virus de hepatitis A, al igual que en el resto del mundo es la más frecuente de este rubro.

Es fácil asumir que un paciente referido por otro hospital tiene un mejor pronóstico de vida. Sin embargo, en nuestra serie encontramos que los pacientes referidos tuvieron una sobrevida del 27% y los que no fueron referidos del 36%, este dato no mostró significancia estadística, sin embargo, al analizar la sobrevida en relación con el tiempo en que tardan los pacientes para llegar al hospital desde el inicio de los síntomas, independientemente de si fueron referidos o no, encontramos que los que ingresaron antes de los 7 días tuvieron una mejor sobrevida (40%), con respecto al grupo que ingreso entre el día 7- 21 y el de más de 22 días (sobrevida de 31% y 23% respectivamente). Esto significa que la sobrevida va en relación al tiempo en que tarda en llegar el paciente a un hospital que cuente con servicio de trasplantes y terapia intensiva,

independientemente de si viene de su casa o de otro hospital. Por lo tanto, deben ser referidos una vez que se determina que el paciente tiene criterios para falla hepática fulminante, sin importar la causa.

La encefalopatía hepática es un criterio diagnóstico para FHF en adultos, sin embargo, en los niños no es indispensable para el diagnóstico según los criterios de la PALF. En nuestra serie, se analizó la relación entre la encefalopatía y la sobrevida, encontrando que a mayor grado de encefalopatía menor sobrevida. Aunque la relación no alcanzó significancia estadística, sí indica que la encefalopatía es un indicador de mal pronóstico y debe ser un factor más a considerar para determinar si se lista el paciente ante el CENATRA.

Nuestros resultados confirman que el desarrollar IRA es un factor que disminuye de manera significativa la sobrevida del paciente (95% vs 59%, $p=0.006$), y justifica su utilización como una contraindicación relativa para el trasplante.

Factores V y VII de coagulación:

En el programa de Trasplante Hepático de nuestro hospital, desde hace varios años se han utilizado los factores V y VII de coagulación para determinar que pacientes con FHF tienen posibilidad de regenerar su hígado nativo y quienes no lo harán y requerirán de trasplante. Estos criterios no son utilizados por otros centros de trasplante, y no existen trabajos que refieran la combinación de los dos factores como indicadores pronóstico de sobrevida en los pacientes con FHF.

Nuestros resultados demuestran que esta conducta ha sido útil para guiar la decisión de que paciente listar. El VPP de 74% en la primera determinación con ambos factores por debajo del corte y 100% en la segunda, confirman que el riesgo de muerte sin el trasplante es lo suficientemente alto para justificar que el paciente se ingrese a la lista de espera para un trasplante urgente desde la primera determinación por debajo del corte.

Por otro lado, si consideramos que la regeneración espontánea del hígado nativo se presentó en solo 20% de los casos, el que ambos factores por arriba del corte nos brinde un VPN de 40% a la primera determinación, justifica la conducta de seguir vigilando estos pacientes sin listarlos. Adicionalmente, si en la segunda determinación los factores continúan por arriba del corte, el VPN o la posibilidad de recuperación, se eleva al 88%. Aquí es importante hacer notar que el VPN en la segunda determinación no alcanzó el 100% porque el único paciente que falleció bajo estas condiciones, lo hizo por sepsis no controlada con función hepática estable. Esto refleja que los pacientes con FHF son pacientes graves, multinvadidos y con hospitalizaciones prolongadas en terapia intensiva que pueden fallecer, como cualquier paciente grave, de otras causas como sepsis, falla orgánica múltiple, complicaciones neurológicas, ventilatorias o hemodinámicas independientemente de si recuperaron la función de su hígado nativo. En realidad, el mantener ambos factores por arriba del corte, predijo la regeneración hepática en los 9 pacientes, independientemente de que uno falleció.

La decisión de listar a un paciente no es una decisión única e irrevocable, es una decisión dinámica que cambia a lo largo del tiempo según la evolución del paciente. Esta decisión se puede modificar si en determinaciones subsecuentes el valor de los factores cambia o si el estado del paciente se deteriora o no le permite estar en condiciones de recibir un injerto.

Esta decisión dinámica se demuestra mas claramente cuando los factores de coagulación salen uno por abajo del corte y otro por arriba. Estos pacientes pueden tomar cualquier camino a lo largo de su evolución, es por eso que la determinación consecutiva nos servirá para vigilarlos y determinar si listarlos o no. En nuestra serie, todos los pacientes que se recuperaron con hígado nativo mostraron una elevación progresiva de los factores y aquellos que se deterioraron mostraron lo opuesto, una disminución progresiva de los mismos. Este hecho le da más fuerza a esta combinación de factores como un indicador temprano y sensible de la función hepática.

Lista de espera, trasplante y sobrevida.

En un país como el nuestro, donde la tasa de donación cadavérica es particularmente baja, la decisión de que paciente listar y cual se recuperará toma mayor importancia. Por otro lado, debido a que la referencia al centro especializado es muy tardía, también es importante identificar a los pacientes que no están en condiciones de recibir un injerto para no desperdiciar los de por sí muy escasos donadores.

Con la estrategia antes descrita, nuestro grupo logró trasplantar al 47.3% de los pacientes listados, mientras que el 31.5% falleció en espera del órgano y 21% logró una recuperación espontánea. Esto demuestra que cuando se puede ofrecer al trasplante como alternativa terapéutica, la sobrevida mejora del 20 al 68.3%. Por otro lado, la sobrevida de los receptores del trasplante por FHF fue del 77%, similar a la reportada a nivel mundial.

Según la normatividad vigente en México, un paciente con FHF solo puede ser listado como Código 0 o Urgencia Nacional cuando su expectativa de vida sin el trasplante sea menor a 7 días y una vez listado, solo podrá permanecer activo por ese lapso con la posibilidad de extenderlo por una semana más. De ahí importancia de contar con criterios precisos para listar a un paciente cuando realmente lo necesite. En nuestra serie, el tiempo en lista de espera para los pacientes que lograron recibir un injerto fue de solo 2.6 días, lo que refleja una mejor coordinación de la red nacional de trasplante y por otro lado, los que fallecieron en espera lo hicieron a los 6.5 días, lo que confirma nuevamente la validez de nuestros criterios para haberlos listado en el momento adecuado.

CONCLUSIONES:

1. Los pacientes con sospecha o diagnóstico de falla hepática fulminante deben ser referidos a un hospital que cuente con servicio de trasplantes y terapia intensiva para brindarles la mejor posibilidad de tratamiento y sobrevida. El traslado debe ser temprano sin importar la causa que provocó la enfermedad.
2. La causa de FHF más frecuente en nuestra población al igual que en la mayoría de las series, es la indeterminada.
3. La encefalopatía hepática en niños no es relevante para el diagnóstico pero si lo es para el pronóstico.
4. La Insuficiencia renal aguda es un factor de mal pronóstico para la sobrevida de los pacientes con FHF.
5. La decisión de listar a un paciente para trasplante hepático debe ser dinámica y modificable
6. El Trasplante hepático es una alternativa viable en México para este tipo de pacientes, con resultados similares a los reportados a nivel mundial, pero es un recurso escaso. El contar con criterios claros para decir que paciente listar es de suma importancia.
7. La determinación seriada de los factores de coagulación V y VII es un método adecuado para predecir si el daño hepático es irreversible y por ende, la posibilidad de recuperación con el hígado nativo o la necesidad del trasplante (VPP 100% y VPN 88%).

BIBLIOGRAFIA

- 1- L M M B Pereira, P G Langley, K M Hyllar. *Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictor of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators.* Gut. 1992, 33: 98-102.
- 2- Howard L. Siec, BSc, MD. And Eric Massig, MD. *Acute liver failure. The Canadian Medical Association Journal.* 1934, 412-414.
- 3- Trey C, Lipworth L, Chalmers TC et al. *Fulminant hepatic failure, presumable contribution of halothane.* New England Journal Of Medicine. 1968, 279: 798-801.
- 4- A. Obaid Shakil, MBBS, George V. Mazariegos, MD and David J. Kramer, MD; *Fulminant hepatic Failure. Surgical clinics of North America.* Vol. 79, Number 1, February 1999; 77-108.
- 5- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. *Acute liver failure: redifening syndromes.* Lancet, 1993. 342: 273.
- 6- T. Kantala et al. *Briding therapies and liver transplantation in acute liver failure.* Sacandinavian Journal of Surgery. 2011, 100:8-13.
- 7- Gimson AES. O'Grady J, Ede R, Prtman B, Williams R. *Late-onset hepatica failure: clinical, serological and histological features.* Hepatology. 1986. 6:288-94
- 8- Daniel Gotthard et al. *Fulminant hepatic failure: etiology and indicators for liver transplantation.* Oxford journal of medicine.2011; 22
- 9- Miloh T, Kerkar et al. *Improved outcomes in pediatric liver transplantation for acute liver failure.* Pediatric Transplantation. 2010: 14: 863-869.
- 10- Way Seah Lee et al. *Etiology, outcome and prognostic indicators of childhood fulminant hepatic failure in the United Kingdom.* Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2005; 40: 575-581.
- 11- Tesis: *Incidencia de la hepatitis fulminante en el Hospital Infantil de México. Revisión de 5 años.* Hospital Infantil de México. 2001. Dra. Pilar Procuna Hernández
- 12- Tesis: *Características clínicas de los pacientes con hepatitis fulminante.* Hospital infantil de México. 2006. Dr. Oswaldo Plascencia Tabares.
- 13- *Serie de casos pediátricos con hepatitis fulminante: etiología, comportamiento clínico y evolución.* Hospital Infantil de México. 2009. Dra. Mónica Tijerina Treviño.
- 14- Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofngale JH. *Acute liver Failure in Children: The first 348 patiens in the acute liver failure study group.* J Pediatric, 2006. 148 (5):652-658

- 15- Jeffrey B. Brown et al. recombinant factor VIIa coagulopathy caused by liver failure. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2003; 37: 268-272.
- 16- Haemodynamic diseases. Kumar: *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease 8th Ed*. 2009 Saunders (Elsevier).
- 17- P.M. Mannucci. Estimation of prothrombin in liver disease. *Journal of clinical Pathology*. 1970; 23: 291-295.
- 18- PM Harrison, J G O'Grady, R T Keays, GJM Alexander. 1990. *BMJ*; 301: 964-966.
- 19- The British Society of Gastroenterology. Coagulation studies in acute hepatic failure. *Gut*. 1973,14: 418-430.
- 20- O'Grady JG, Alexander GJM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*, 1998; 97:439-45
- 21- Gazard BG, Henderson JM, Williams R. Factor VII levels as a guide to prognosis in fulminant hepatic failure. *Gut*. 1976;17 489-91.
- 22- Selección criteria for liver transplantation in pediatric acute liver failure: the saga continues. *Pediatric Transplantation*. 2010, 15: 5-6.
- 23- Devictor D, Desplenaques L, Debray, et al. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and childrens. *Hepatology*. 1992; 16: 1156-1162.
- 24- William M Lee, Robert H. Squires et al. Acute liver failure: Summary of workshop. *Hepatology*. 2008: 47: 1401-1415.
- 25- Teresa Rivera-Penera, José Moreno et al. Delayed encephalopathy in fulminant hepática failure in the pediatric population and the role of liver transplantation. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997, 24:128-134
- 26- Cartells A, Salmeron JM, Navasa M et al. Liver transplantation for acute liver failure. Analisis of applicability. *Gastroenteology*. 1993; 105:532.
- 27- Ware AJ, D'Agostino An,Combes B. Cerebral edema: A mayor complication of massive hepatic necrosis. *Gastroenterology*. 1971;61: 877.
- 28- Silvina E. Yantomo et al. MELD is superior to King's College and Clichy's criteria to assess prognosis in fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation*; 2007
- 29- Won-Choong M.D et al. Comparison of the applicability of tow prognostic scoring systems in patiens with fulminant hepatic failure. *The Korean journal of internal medicine*. 2007, 22: 93-100

- 30- John G. O Grady, Graeme J. M. alexander, Karen M. Hayllar. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97:439-445.*
- 31- Russell H. Wiesner. *MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. Liver Transplantation. 2004; 10: S17-S22.*
- 32- Russel H Wiesner, et al. *MELD and PELD: Application of survival models for liver Allocation. Liver Transplantation. 2001. Vol. 7: 567-580.*
- 33- Radha K. Dhiman et al. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the Model for End-Stage Liver Disease (MELD) and King's College Hospital criteria. Liver Transplantation. 2007;13:814-821.*