



Mortalidad por falla hepática aguda en Uruguay

Acute liver failure mortality in Uruguay

Victoria Mainardi ^a, Daniela Olivari ^a, Karina Rando ^a, Jorge Castelli ^a,
Alejandro Leites ^a, Martín Harguindeguy ^a, Solange Gerona ^a.

(a) Centro Nacional Hepato-bilio-pancreático del Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La falla hepática aguda es un síndrome caracterizado por el desarrollo de coagulopatía y encefalopatía en pacientes sin hepatopatía previa. **OBJETIVO:** Identificar factores asociados a mortalidad en la falla hepática aguda en Uruguay. **MÉTODOS:** Análisis retrospectivo de 33 pacientes adultos ingresados por falla hepática aguda en el Programa Nacional de Trasplante Hepático en el período 2009-2017. **RESULTADOS:** La mortalidad global fue 51,5%, siendo de 71% en los trasplantados y 46% en los no trasplantados. Los pacientes fallecidos presentaron mayor MELD, porcentaje de encefalopatía grado III – IV y tiempo de derivación al centro de Trasplante Hepático que aquellos que sobrevivieron. Los pacientes que nunca cumplieron criterios de Trasplante Hepático (N=4) presentaron valores de MELD (25 ± 4) y tiempo de derivación ($5,3 \pm 6,0$ días) menores que el resto de los pacientes, todos ellos sobrevivieron. Los pacientes que se encontraban demasiado enfermos para ingresar a lista (N=7) presentaron valores de MELD (40 ± 6) y tiempo de derivación ($29,5 \pm 25,5$ días) mayores que el resto de los pacientes, todos ellos fallecieron. **CONCLUSIÓN:** La falla hepática aguda en Uruguay presenta una alta mortalidad vinculada al retardo en la derivación al centro de Trasplante Hepático, el score de MELD y la encefalopatía. La demora en la disponibilidad de órganos puede influir en la misma.

PALABRAS CLAVE: Fallo Hepático Agudo; Trasplante Hepático.

ABSTRACT

INTRODUCTION: acute liver failure is a syndrome characterized by the development of a coagulopathy and encephalopathy in patients without a previous hepatopathy. **OBJECTIVE:** to identify factors associated to acute liver failure mortality in Uruguay. **METHODS:** Retrospective analysis of 33 adult patients admitted due to an acute liver failure in the Liver Transplant National Program during the 2009 – 2017 period. **RESULTS:** Global mortality was 51,5%, 71% of which corresponded to transplant patients and 46% to non transplant individuals. Deceased patients showed a higher MELD, a grade III – IV encephalopathy percentage and time of referral to the Liver Transplant center than those who survived. Patients who never met the Liver Transplant criteria (N = 4) had MELD values (25 ± 4) and referral time (5.3 ± 6.0 days) lower than the rest of the patients, all of whom survived. Patients who were too ill to enter the list (N = 7) had MELD values (40 ± 6) and referral time (29.5 ± 25.5 days) higher than the rest of the patients, all of whom died. **CONCLUSION:** Acute liver failure in Uruguay presents a high mortality linked to the delay in referral to the Liver Transplant center, the MELD score and encephalopathy. The delay in the availability of organs can bear an influence in it.

KEY WORDS: Liver Failure, Acute; Liver Transplantation

Recibido para evaluación: Diciembre 2017

Aceptado para publicación: Abril 2018

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo. Uruguay. Tel.: (+598)24876666 int. 7173.

E-mail de contacto: jorge.castelli@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La falla hepática aguda (FHA) es un síndrome caracterizado por el desarrollo de coagulopatía y encefalopatía en pacientes sin hepatopatía previa (1). La incidencia es baja. En Estados Unidos de América (EEUU) se documentó una incidencia de 2000 casos por año (estimándose 6,2 por millón de habitantes por año) (2,3). En Reino Unido (UK) es de 1-8 por millón de habitantes por año (4,5) y en España 1.4 por millón de habitantes por año (6). Presenta una alta mortalidad, si bien el pronóstico ha mejorado dramáticamente desde la introducción del trasplante hepático (TH) como terapéutica a fines de 1980s y los avances en los cuidados críticos. En los años setenta la mortalidad global reportada era de 83 a 85% (7,8), siendo en la actualidad de 38% en Europa (8) (42% en España) (6) y 33 % en EEUU (9). Existe una diferencia de supervivencia al alta de 48% en los pacientes que no se trasplantaron y 86% en los que se trasplantaron en Europa entre el 2004 y el 2008 (8), siendo de 43 y 84 % respectivamente en EEUU entre 1998 y el 2001 (9). La FHA constituye el 8% de los TH en Europa. La supervivencia post TH a 1,3 y 5 años ha mejorado durante los pasados 20 años siendo actualmente de 79, 75 y 72% respectivamente. Sin embargo continúa siendo menor que el trasplante electivo (10). En EEUU la FHA es la causa de TH en un 7% y la supervivencia al año post TH es de 70% > (3,11).

La utilización clínica del TH en la FHA difiere entre distintos países, centros de trasplante de un mismo país y en las distintas etiologías (1); siendo de 18,2 % en Europa (8), 29% en EEUU (9) y 54% en Argentina (12). En Europa la causa más frecuente es la hepatitis tóxica por drogas (8), en UK por paracetamol (9), y en otras áreas como España por drogas no paracetamol (6). En EEUU la toxicidad por paracetamol también es la primera causa (9). Las hepatitis virales son la causa más frecuente en países de Sud América (12), Asia (13,14) y África (15). Se reconocen como factores de mal pronóstico en la FHA: la edad avanzada, determinadas etiologías

consideradas desfavorables (indeterminada, drogas no paracetamol y enfermedad de Wilson), la evolución subaguda, la encefalopatía grado III-IV, la severidad de la injuria hepática, la falla extrahepática particularmente renal, y la derivación tardía (1,8,9,12,16,17). El pronóstico luego de enlistarse para TH depende la disponibilidad de un órgano compatible, lo que a su vez depende del número de donantes disponibles (tasa de donación y población) y del sistema de adjudicación de órganos (18). En los pacientes trasplantados por FHA se han estudiado determinantes de mortalidad. Según los datos del European Liver Transplant Registry se identifican los siguientes: edad del receptor >50 años y sexo masculino, edad del donante >60 años, y grupo ABO incompatible (10). La United Network for Organ Sharing (UNOS) cita: edad del receptor >50 años, índice de masa corporal ≥ 30 , creatinina >2 mg/dl e historia de soporte vital (19). El Hospital de King College identificó: edad del receptor >45 años, requerimiento de vasopresores y donante subóptimo definido por la presencia de 2 de los siguientes: edad >60 años, esteatosis, grupo ABO no idéntico e injerto reducido (20). Otros factores que se han demostrado asociados a mortalidad postrasplante son el score de Model for End-Stage Liver Disease (MELD) elevado (21) y el tiempo prolongado en lista de espera (22). Uruguay es un país con una población de 3.432.000 habitantes (al 2015) (23), que cuenta con un único Programa Nacional de Trasplante Hepático (PNTH) que funciona en el Hospital Militar (HCFFAA). Este brinda cobertura al 98% de la población del país y es considerado el centro de referencia nacional en enfermedades hepáticas. El PNTH-HCFFAA recibe a todos los pacientes que podrían requerir un trasplante de hígado por lo que aquellos enfermos con diagnóstico de FHA deben ser derivados para su evaluación desde todos los Centros Asistenciales del país. Existe una única lista de espera nacional, categorizando como emergencia a estos pacientes.

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, resultados e identificar los po-

sibles factores asociados a mortalidad de los pacientes con FHA que ingresan al PNTH-HCFFAA del Uruguay.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de los registros de pacientes adultos (mayores a 14 años) hospitalizados con FHA en el PNTH-HCFFAA durante el período abril de 2009 - abril de 2017.

Todos los pacientes enrolados cumplían los criterios de FHA: presencia de coagulopatía (International Normalized Ratio ≥ 1.5) y cualquier grado de encefalopatía hepática (EH) en las 26 semanas del inicio de los síntomas, sin enfermedad hepática subyacente. Pacientes con enfermedad de Wilson, infección por el virus de la hepatitis B (VHB) o hepatitis autoinmune con cirrosis también son incluidos si la enfermedad es reconocida en un período menor a 26 semanas (7).

Se recolectaron variables demográficas (sexo, edad), clínicas (encefalopatía), etiológicas, de laboratorio (MELD), de terapéutica (TH, uso de vasopresores), organizacionales (días de derivación, días en lista de espera de TH) y de resultados (mortalidad al alta). La EH se graduó del I al IV de acuerdo a los criterios de West Heaven (24). Se clasificó la FHA en hiperaguda, aguda o subaguda de acuerdo a la clasificación de O'Grady, según el intervalo entre el inicio de los síntomas y la aparición de la encefalopatía (25). La determinación de la etiología de la FHA se realizó en base a los criterios diagnósticos aceptados internacionalmente, incluyendo datos de la historia clínica, valores de laboratorio, estudios imagenológicos y en algunos casos en características histológicas. La FHA fue considerada indeterminada cuando la historia clínica, la evaluación de laboratorio que incluye screening toxicológico, marcadores serológicos para virus y anticuerpos, así como estudios imagenológicos e histología en algunos casos fueron inconclusos.

Se definieron tres períodos de tiempo: el tiempo de derivación (TD) como el período comprendido

entre la primera consulta médica y el primer contacto con el PNTH-HCFFAA, el tiempo en lista de espera (TL) como aquel comprendido entre el ingreso a lista de espera para TH y el desenlace del paciente (trasplante, muerte o retirada de lista por mejoría) y el tiempo total (TT) como la suma de los dos períodos anteriores.

El manejo de los pacientes se basó en las distintas guías internacionales publicadas, consistiendo en realizar una historia clínica exhaustiva para determinar la etiología, la existencia de condiciones comórbidas relevantes y aquellas que contraindican el TH, así como valorar el intervalo entre el inicio de los síntomas y el desarrollo de encefalopatía para clasificar las distintas presentaciones de FHA.

Se implementaron medidas de tratamiento médico para: manejo de la EH, se evitaron sedantes y fármacos hepatotóxicos y nefrotóxicos, prevención de hipoglicemia, corrección de la volemia, corrección de trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido base, administración de factores de coagulación en caso de sangrado activo o realización de maniobras invasivas, profilaxis de úlceras de stress, profilaxis antibacteriana y antifúngica y tratamiento etiológico específico según el caso clínico. A los pacientes con encefalopatía grado \geq II se les realizó N-acetilcisteína y en 2 pacientes fue necesario realizar soporte hepático extracorpóreo (Prometheus®).

Se determinaron aquellos pacientes candidatos a ingreso a lista de espera para TH de emergencia según los criterios pronósticos del King's College propuestos por O'Grady et al (16) y el score de MELD (26). Se determinó el MELD al ingreso, al trasplante y el peor MELD en la evolución.

En los pacientes candidatos a TH se definieron las siguientes contraindicaciones para el mismo: daño cerebral irreversible, infección activa no resuelta, fallo multiorgánico con más de 3 órganos comprometidos, cáncer extrahepático y enfermedades graves extrahepáticas que no pudieran ser solucionadas con trasplante combinado. En los pa-



cientes que fueron trasplantados, se realizó trasplante hepático ortotópico de donante cadavérico. Un total de 33 pacientes cumplieron el criterio de FHA. Los datos se analizaron en forma conjunta y por grupos según su evolución y terapéutica (presencia de criterios de TH, contraindicaciones para el mismo, la realización del TH, muerte con y sin TH, muerte en lista de espera y salida de lista por mejoría). Se analizaron 3 grupos de pacientes: grupo sin criterios de trasplante según King College (s-KC; N=4), grupo con criterio de trasplante pero contraindicaciones para el mismo (c-KC/c-CO; N=7) y pacientes con criterios de trasplante sin contraindicaciones (c-KC/s-CO; N=22). Este último grupo según su evolución se separó en 3 subgrupos: retirados de lista por mejoría (R-lista; N=10), fallecidos en lista (F-lista; N=5) y pacientes trasplantados (TX; N=7).

Análisis estadístico: las variables numéricas se expresan como media y desvío estándar. El cálculo de la significancia estadística se realizó con test de student para muestras independientes en las variables cuantitativas y con chi cuadrado con corrección de Yates para variables categóricas.

RESULTADOS

Se incluyeron 33 pacientes. Estimamos por tanto durante el periodo del estudio una incidencia de 1,2 casos por millón de habitantes por año en Uruguay (teniendo en cuenta que puede estar subestimado debido a pacientes que no hayan sido derivados al PNTN-HCFFAA). En el mismo período de tiempo se realizaron 148 trasplantes hepáticos en todo el país constituyendo la FHA la causa de un 5% de los mismos.

Características demográficas y clínicas

El promedio de edad fue 39 años (mínimo 17 y máximo 64) y el 63% fueron mujeres. Según la clasificación de O' Grady 12 fueron hiperagudas (36%), 14 agudas (42%) y 7 subagudas (21%).

El MELD promedio al ingreso fue de 34 ± 9 y el peor MELD promedio registrado durante la internación fue de 38 ± 9 . El grado máximo de encefalopatía fue IV en 18 pacientes (55%); grado III en 2 pacientes (6%), grado II en 8 pacientes (24%) y grado I en 5 pacientes (15%).

El tiempo de derivación fue de $14,1 \pm 17,0$ días y aquellos pacientes que ingresaron a lista de espera de TH estuvieron un tiempo en lista de $18,0 \pm 24,8$ días.

La hepatitis viral se presentó en 9 pacientes (28%, hepatitis B en 8 casos y hepatitis A en 1 caso), siendo la causa más frecuente de FHA. En 7 casos la causa fue indeterminada (21%), en 6 hepatitis autoinmune (18%) y en 5 enfermedad de Wilson (15%). La hepatitis tóxica se describió en 2 pacientes (6%): uno por anti-inflamatorios no esteroideos y otro por intoxicación por *Amanita phalloides*. No se reportaron casos de FHA por paracetamol. El síndrome de Budd-Chiari, la hepatitis isquémica, el golpe de calor y la enfermedad injerto vs. huésped se presentaron cada una en un paciente (3% cada una).

Evolución (Figura 1)

4 pacientes no cumplían criterios de trasplante de emergencia de King College (KC). De los 29 pacientes que cumplían criterios, 7 no ingresaron a lista de espera de TH por presentar contraindicaciones. De los 22 pacientes que se enlistaron, se trasplantaron 7 (21% del total de las FHA), 10 se retiraron de lista por mejoría y 5 murieron en lista. La mortalidad global fue de 51,5 % (17 pacientes). La mortalidad en el grupo de trasplantados fue de 71% (5 de 7 pacientes) y en los no trasplantados fue de 46% (12 de 26 pacientes). De los pacientes no trasplantados, 7 fallecen sin poder ingresar a lista por presentar contraindicaciones y 5 fallecen en lista de espera. La mortalidad en lista fue de 23%. Sobrevivieron un total de 16 pacientes (48,5 %). 2 de ellos fueron trasplantados, 4 nunca cumplieron criterios de trasplante y 10 tenían criterios al ingreso pero mejoraron con tratamiento médico en la evolución retirándose de lista.

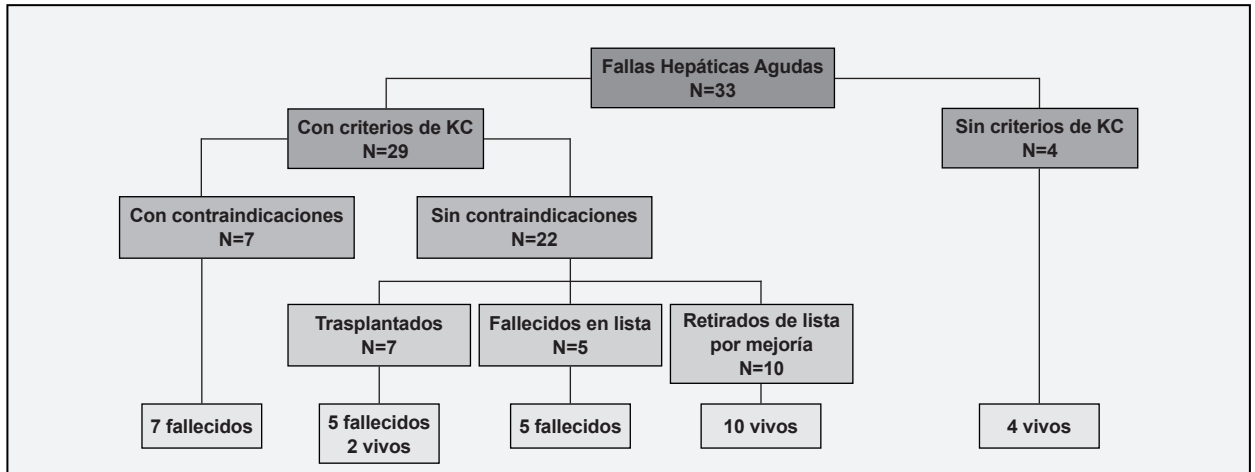


Figura 1. Evolución de los 33 pacientes con FHA.

Variables relacionadas a la mortalidad

Los pacientes que fallecieron (independientemente del tratamiento recibido) presentaban valores de MELD (al ingreso y peor valor) significativamente mayores (37 vs. 28 y 47 vs. 28; $p=0,0006$ y $p=0,0000$) y encefalopatía grado III-IV en mayor proporción que los sobrevivientes (94% vs. 25%; $p=0,0002$). La proporción de etiologías desfavorables y evolución subaguda es mayor entre los pacientes fallecidos, pero no se pudo demostrar significación. Los pacientes que fallecieron tardaron más en contactarse con el centro de trasplante que los que sobrevivieron (17 ± 18 vs. 5 ± 5 días; $p=0,0173$) (Figura 2).

La distribución de pacientes vivos sin TH en las 4 etiologías más frecuentes de la FHA se muestra en el histograma de la figura 3. El riesgo de TH o

muerte parecería ser alto en la FHA de etiología indeterminada y Enfermedad de Wilson, siendo similar a la sobrevida sin TH en la hepatitis viral, y más bajo en la hepatitis autoinmune.

Grupo sin criterios de King College (s-KC), N=4.

El 12% de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de FHA no cumplían criterios de trasplante de emergencia. Todos sobrevivieron (0% de mortalidad) y ninguno requirió el ingreso a lista de trasplante durante su evolución. La edad promedio era 41. El MELD promedio al ingreso y el peor MELD durante la internación fueron menores en este grupo de pacientes que en los restantes 29 casos (25 ± 4 vs 34 ± 8 - $p=0,04$; 26 ± 3 vs 37 ± 8 - $p=0,40$). Ninguno presentó encefalopatía grado III-IV. Solo 1 de los 4 tenía una etiología considerada desfavorable y ninguno presentó evolución

| | FALLECIDOS N=17 | VIVOS N=16 | P= |
|------------------------------------|-----------------|------------|--------|
| Edad promedio (años) | 39 | 38 | 0,5430 |
| Encefalopatía grado III-IV [n (%)] | 16 (94%) | 4 (25%) | 0,0002 |
| Etiología desfavorable [n (%)] | 9 (53%) | 4 (25%) | 0,1987 |
| Evolución subaguda [n (%)] | 5 (29%) | 2 (13%) | 0,4463 |
| MELD al ingreso | 37 | 28 | 0,0006 |
| MELD peor | 42 | 29 | 0,0000 |
| Tiempo de derivación (días) | 17 ± 18 | 5 ± 5 | 0,0173 |

Figura 2. Factores asociados a mal pronóstico de la FHA en los grupos de pacientes fallecidos vs. vivos al alta.

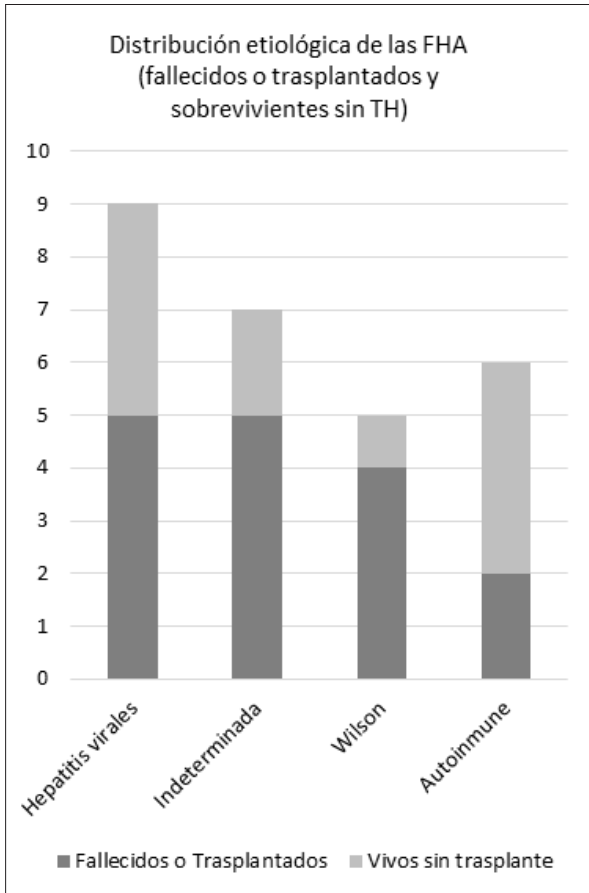


Figura 3. Causas de FHA y su desenlace: vivos sin TH vs muertos o trasplantados.

subaguda. El tiempo de derivación al PNT-HCFFAA fue significativamente menor que en el resto de los pacientes (TD $5,3 \pm 6,0$ vs $12,3 \pm 15,6$ días – $p=0,4$). (Figuras 4 y 5).

Grupo con criterio de trasplante, pero con contraindicaciones para el mismo (c-KC/c-CO), N=7.

Un 21% de los pacientes tenían criterios de trasplante, pero no ingresaron a lista por presentar contraindicaciones (en 6 pacientes vinculadas a la FHA y en 1 por comorbilidad cardiovascular severa). Todos fallecieron (100% de mortalidad), siendo el grupo que más contribuyó a la mortalidad global de la FHA (41% de todos los fallecidos). Tres pacientes fallecieron por hipertensión endocraniana, 3 por sepsis y 1 por disfunción multiorgánica. El promedio de edad fue de 39 años.

Estos pacientes ingresaron al PNT-HCFFAA con un MELD promedio de 40 ± 6 , siendo el más alto de los grupos y significativamente mayor que el promedio de los restantes 26 pacientes (31 ± 8), $p=0,03$. El peor MELD alcanzado también fue mayor para los pacientes de este grupo en relación al resto de los estudiados (43 ± 6 vs 34 ± 9 – $p=0,04$). Seis pacientes tenían encefalopatía grado III-IV, 3 presentaron etiología desfavorable y 2 fueron de evolución subaguda. El tiempo de derivación fue significativamente mayor en este grupo de pacientes que en aquellos con criterios de trasplante sin contraindicaciones o sin indicación de trasplante (TD $29,5 \pm 25,5$ vs $7,0 \pm 6,7$ días – $p=0,0003$). (Figuras 4 y 5).

Pacientes que ingresaron a lista de trasplante (c-KC/s-CO), N=22; incluye a los subgrupos: retirados de lista por mejoría (R-lista, N=10), fallecidos en lista (F-lista, N=5) y trasplantados (TX, N=7).

El 67% de los pacientes tenía criterios de trasplante y no presentaba contraindicaciones por lo que ingresaron a lista de espera para TH. La edad promedio fue 38 años y 14 tenían encefalopatía grado III-IV. El MELD promedio al ingreso fue de 32 ± 8 y no hay diferencias significativas entre los 3 subgrupos. El peor MELD promedio fue de 36 ± 8 , siendo significativamente mayor en el subgrupo F-lista que en el grupo R-lista (43 ± 2 vs 32 ± 7 – $p=0,001$).

El tiempo de derivación al PNT-HCFFAA fue $7,2 \pm 6,9$, siendo significativamente menor que para el grupo c-KC/c-CO ($29,5 \pm 25,5$, $p=0,0008$) y similar al grupo s-KC ($5,3 \pm 6,0$). El subgrupo R-lista se derivó a los $4,8 \pm 4,7$ días, siendo este tiempo menor al de los subgrupos fallecidos en lista y trasplantados (F-lista: $7,8 \pm 5,7$ – $p=0,30$ y TX: $10,4 \pm 9,5$ días – $p=0,13$). (Figuras 4 y 5).

Subgrupo R-lista (N=10)

El subgrupo de pacientes que fueron retirados de lista por mejoría, fue el que más contribuyó a la so-

| | | MELD ingreso | MELD máximo | TD | TL | TT |
|------------------|----------------|--------------|-------------|-----------|-----------|------|
| s-KC (N=4) | | 25±4 | 26±3 | 5,3±6,0 | | |
| c-KC/c-CO (N=7) | | 40±6 | 43±6 | 29,5±25,6 | | |
| c-KC/s-CO (N=22) | | 32±8 | 36±8 | 7,2±6,9 | 12,9±19,2 | 20,1 |
| c-KC/s-CO (N=22) | TX (N=7) | 34±10 | 38±10 | 10,4±9,5 | 21,4±31,4 | 31,8 |
| | F-lista (N=5) | 35±9 | 42±3 | 7,8±5,7 | 13,2±12,9 | 21,4 |
| | R-lista (N=10) | 30±7 | 31±7 | 4,8±4,7 | 6,9±5,9 | 11,7 |
| TOTAL (N=33) | | 34±9 | 38±9 | 14,1±17,0 | 18,0±24,8 | |

Figura 4. Datos comparativos de MELD y tiempos de espera entre los 5 grupos estudiados.

Abreviaturas: TD (tiempo de derivación), TL (tiempo en lista de espera), TT (tiempo total), grupo sin criterios de trasplante según King College (s-KC); grupo con criterio de trasplante, pero contraindicaciones para el mismo (c-KC/c-CO); pacientes con criterios de trasplante sin contraindicaciones (c-KC/s-CO); retirados de lista por mejoría (R-lista; N=10), fallecidos en lista (F-lista) y pacientes trasplantados (pTX).

| D | | Causas desfavorables | | Encefalopatía III-IV | | Tipo evolutivo | |
|------------------|----------------|----------------------|----|----------------------|----|--------------------|-----------|
| | | SI | NO | SI | NO | Hiperagudas/Agudas | Subagudas |
| s-KC (N=4) | | 1 | 3 | 0 | 4 | 4 | 0 |
| c-KC/c-CO (N=7) | | 3 | 4 | 6 | 1 | 5 | 2 |
| c-KC/s-CO (N=22) | | 8 | 14 | 14 | 8 | 17 | 5 |
| c-KC/s-CO (N=22) | TX (N=7) | 4 | 3 | 5 | 2 | 5 | 2 |
| | F-lista (N=5) | 2 | 3 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| | R-lista (N=10) | 2 | 8 | 4 | 6 | 8 | 2 |
| TOTAL (N=33) | | | | | | | |

Figura 5. Características de las enfermedades de base en los grupos de pacientes con FHA.

Abreviaturas: Grupo sin criterios de trasplante según King College (s-KC); grupo con criterio de trasplante, pero contraindicaciones para el mismo (c-KC/c-CO); pacientes con criterios de trasplante sin contraindicaciones (c-KC/s-CO); retirados de lista por mejoría (R-lista; N=10), fallecidos en lista (F-lista) y pacientes trasplantados (pTX).

brevidad entre todos los pacientes estudiados (10 de 16 sobrevivientes, 63%). La edad promedio fue de 39 años. Cuatro pacientes tenían encefalopatía grado III-IV. Dos pacientes tenían etiologías desfavorables y 2 eran de evolución subaguda. El tiempo en lista fue de 6.9 días. El tiempo total transcurrido entre la primera consulta y el desenlace (retiro de lista) fue de 11,7 días. (Figuras 4 y 5).

Subgrupo F-lista (N=5)

Los pacientes fallecidos en lista contribuyeron a la mortalidad global de las FHA en un 29,5%. 2 fallecieron por hipertensión endocraneana, 2 por disfunción multiorgánica y 1 por sepsis. El prome-

dio de edad fue de 37 años. Todos tuvieron encefalopatía grado III-IV. Las etiologías desfavorables se presentaron en 2 pacientes y 1 fue de evolución subaguda. El tiempo en lista fue de 13,2 días, por lo que el tiempo transcurrido desde la primer consulta hasta el desenlace (muerte) fue de 21,4 días. (Figuras 4 y 5).

Subgrupo TX (N=7)

Los pacientes trasplantados (TX) presentaron una mortalidad del 71% (5 de 7 casos) contribuyendo a la mortalidad global de las FHA en un 29,5%. Dos fallecieron por sepsis, 1 por disfunción multiorgánica, 1 por infarto agudo de miocardio con shock



cardiogénico y el restante por shock hipovolémico. Los dos pacientes que sobrevivieron llevan un promedio de seguimiento de 22 meses. El promedio de edad fue de 39 años y el MELD al trasplante fue de 38 ± 10 coincidiendo con el peor MELD alcanzado. Cinco presentaron encefalopatía grado III-IV. Las etiologías desfavorables se presentaron en 4 pacientes y 2 evolucionaron de forma subaguda. Estos pacientes se derivaron al PNTH-HCFFAA a los $10,4 \pm 9,5$ días y estuvieron $21,4 \pm 31,4$ días en lista de espera, por lo que el tiempo total transcurrido entre la primer consulta y el desenlace (TH) fue 31,8 días. (Figuras 4 y 5).

Respecto a los determinantes de mortalidad en el post-trasplante, todos se encuentran mayores en los pacientes que fallecieron (N=5) vs. los que sobrevivieron al alta post- TH (N=2): tiempo de derivación de 13 vs. 5 días, tiempo en lista de espera 24 vs. 16 días (lo que suma un tiempo total desde el diagnóstico al trasplante de 36 vs. 21 días), MELD al ingreso 38 vs. 23 y al trasplante 43 vs. 26, edad 43 vs. 29, sexo masculino 1 paciente vs. 0, uso de vasopresores en 3 pacientes vs. 0, donante subóptimo en 2 casos vs. 0. No se realizaron pruebas estadísticas dado el escaso número de pacientes.

DISCUSIÓN

Las tres causas más frecuentes de FHA en Uruguay (hepatitis virales, indeterminada y hepatitis autoinmune) son similares a las de la región (12), diferenciándose nuestro país por la alta incidencia de enfermedad de Wilson. Es esperable la disminución de la incidencia de la etiología viral, dada la inclusión en el esquema de vacunación obligatorio de las vacunas de la hepatitis A (desde el año 2008) y hepatitis B (desde el año 1999 en la pentavalente al año de vida, y desde el 2000 al 2012 a los 12 años), existiendo una cobertura vacunal en nuestro país $>95\%$ (27). Sin embargo existe un pool de pacientes mayores de 30 años que continúan transmitiendo la hepatitis B, lo cual podría prevenirse mediante la vacunación universal.

La mortalidad global fue del 52%, mayor a las cifras reportadas en Europa, EEUU y Argentina (38%, 33% y 27% respectivamente) (8,9,12). La mortalidad de los pacientes no trasplantados es similar, 46% vs. 52% en Europa (8), 57% en EEUU (9) y 46% en Argentina (12). A su vez, la mortalidad de los pacientes en lista de espera fue similar a la de EEUU y Argentina (23% vs. 22% y 19% respectivamente) (9,12). Sin embargo la mortalidad del subgrupo de pacientes trasplantados es muy superior (71% en nuestra serie vs 14% en Europa (8), 16% en EEUU (9) y 11% en Argentina (12).

El 68% de los pacientes que ingresaron a lista de espera no se trasplantaron, siendo el tiempo en lista de 6.9 días para los retirados por mejoría y 13.2 días para los fallecidos en lista. Estos tiempos de espera son menores al de los pacientes que llegaron a trasplantarse (21.4 días). Por tanto la baja aplicabilidad del TH (32%) podría vincularse a la demora en la disponibilidad de un órgano. Es importante determinar factores pronósticos que se vinculen a sobrevida sin trasplante en vistas a identificar ese subgrupo de pacientes que mejoran sin necesidad del mismo. Los pacientes que fueron retirados de lista por mejoría (R lista) fueron derivados antes (4,8 días) y presentaron en la evolución MELD más bajos (30) que aquellos fallecidos en lista (F lista). La mayoría (7 de 10) tenían etiologías favorables y/o presentación aguda/hiperaguda. En nuestra cohorte el riesgo de trasplante o muerte pareció ser menor en la etiología autoinmune, posiblemente vinculado a la existencia de tratamiento específico. Los pacientes trasplantados tienen un tiempo de derivación significativamente mayor que los retirados de lista por mejoría (10,4 días) e ingresan al centro de TH con MELD promedio de 34. La derivación temprana al centro de referencia de los pacientes con FHA, incluso en aquellos que no presentan inicialmente criterios de trasplante, es un factor clave en la mejoría de la sobrevida de los pacientes con FHA ya que permite realizar tratamiento específico y/o de alta complejidad (1). Es posible que el retraso en la derivación del sub-

grupo de pacientes trasplantados se relacione a un deterioro del estado clínico y valores elevados de MELD, disminuyendo las probabilidades de supervivencia sin trasplante. Valores de MELD mayores a 29 se asocian a desenlace desfavorable (necesidad de trasplante o muerte) (12).

El tiempo en lista promedio de los pacientes trasplantados (21,4 días) es mucho mayor que los reportados en EEUU (3,5 días) (9), Argentina (3,8 días) (12) y España (39 horas) (6). Tanto en los pacientes trasplantados como en los fallecidos en lista se produce una peoría del estado del paciente reflejado por la evolución del MELD que asciende desde 34 a 38 y de 35 a 42 respectivamente. La espera real de estos pacientes es aún mayor que la reflejada por los días en lista, ya que fueron derivados al centro de forma tardía (TT de 31,8 días para los trasplantados y 21,4 días para los fallecidos). Es decir que los pacientes que se trasplantaron en Uruguay por FHA esperaron un mes para acceder al tratamiento. La espera prolongada y el MELD elevado son determinantes de mortalidad post trasplante en estos pacientes.

Cabe destacar que la mortalidad global al alta del PNTH es de 8% (datos presentados para este congreso pero aún no publicados), presentando los pacientes un MELD promedio de 21, y con un único equipo anestésico-quirúrgico. Este dato cumple con criterios internacionales de calidad de los programas de trasplante hepático (28). Sin embargo, no podemos evaluar con este estudio la influencia de variables anestésico-quirúrgicas en la alta mortalidad post-operatoria de la FHA.

Identificamos 2 problemas en el trasplante en la FHA:

1- El reconocimiento de aquellos pacientes que están muy enfermos para trasplantarse y evitar por tanto el trasplante fútil.

2- Disminuir el tiempo en lista de espera para evitar la peoría clínica con la consiguiente pérdida de la oportunidad de trasplantarse.

Determinar aquellos pacientes que están muy enfermos para trasplantarse es una decisión que debe involucrar a todos los miembros del equipo multidisciplinario. El único criterio definitivo es el

daño cerebral irreversible, siendo la infección, el shock refractario y el bajo gasto cardíaco entre otras, contraindicaciones relativas (1).

En Uruguay se dispone de un órgano cada aproximadamente 20 días pues, a pesar de que la tasa de donación es una de las más altas de Latinoamérica (13,1 donantes por millón de habitantes al 2015) (29,30), la población del país no llega a los 3 millones y medio de habitantes.

Países de similar número de habitantes y tasa de donación tienen convenios con países vecinos de mayor población para los trasplantes de emergencia. Es el caso de Nueva Zelanda (4.746.000 habitantes y 16,8 donantes pmh) con Australia (población de 23.941.000), con un tiempo en lista para las FHA de 2 días y supervivencia al alta de los trasplantados de 77% (31,32). En el caso de Irlanda, el convenio se realizó con el Reino Unido (33), y los 5 países nórdicos (Dinamarca, Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia) tienen un convenio de intercambio de órganos para las urgencias con un sistema de "pay back" (18,34).

Otra estrategia utilizada en países con baja disponibilidad de órganos es el trasplante hepático con donante vivo relacionado (no disponible en nuestro país), presentando buenos resultados para la FHA en Asia (35).

CONCLUSIÓN

La FHA en Uruguay presenta una alta mortalidad relacionada al retardo en la derivación de pacientes al centro de referencia, la demora en la disponibilidad de órganos y el empeoramiento de la situación clínica del paciente durante la espera en lista de trasplante.



REFERENCIAS

- (1) EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017; 66(5):1047-81.
- (2) Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21:240-252.
- (3) Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute liver failure: Summary of a workshop. *Hepatology* 2008; 47(4):1401-15.
- (4) Bernal W, Auzinger G, Dhawan a, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 2010;376:190-201.
- (5) Khashab M, Tector AJ, Kwo PY. Epidemiology of Acute Liver Failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2007, 9:66-73.
- (6) Escorsell A, Mas A, de la Mata M. Acute liver failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007; 13:1389-95.
- (7) Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases position paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012; 55(3):965-7.
- (8) Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail MJW, Auzinger G, et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59(1):74-80.
- (9) Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt F V, Larson A, Davern TJ, Han SH et al. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; (15):947-55.
- (10) Germani G, Theocharidou E, Adam R, Karam V, Wendon J, O'Grady J, et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: Outcomes over 20 years from the ELTR database. *J Hepatol* 2012; 57(2):288-96.
- (11) 2009 Annual Report of the US Organ Procurement Transplant Network and Scientific Registry of Transplant Recipient; Transplant data 1999-2008. Disponible en <http://optn.transplant.hrsa.gov/ar2009>. [Consulta 18/11/2017].
- (12) Mendizabal M, Marciano S, Videla MG, Anders M, Zerega A, Balderramo DC, et al. Changing Etiologies and Outcomes of Acute Liver Failure: Perspectives from 6 Transplant Centers in Argentina. *Liver Transplant* 2014; 20:483-9.
- (13) Oketani M, Ido A, Tsubouchi H. Changing etiologies and outcomes of acute liver failure: A perspective from Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 676-682.
- (14) Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003; 10:224-231.
- (15) Mudawi HM, Yousif BA. Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Dig Dis Sci* 2007; 52:3266-3269.
- (16) O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439-445.
- (17) Shukla A, Vadeyar H, Rela M, Shah S. Liver Transplantation: East versus West. *J Clin Exp Hepatol* 2013; 3(3):243-53.
- (18) Brandsøeter B, Höckerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: Outcome after listing for highly urgent liver transplantation - 12 Years experience in the Nordic countries. *Liver Transplant* 2002; 8(11):1055-62.
- (19) Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk Stratification of Adult Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation for Fulminant Hepatic Failure. *Transplantation* 2006; 81:195-201.

- (20) Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, Sizer E, Heneghan MA, Bowles M, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009; 50: 306-313.
- (21) Jin YJ, Lim YS, Han S, Lee HC, Hwang S, Lee SG. Predicting survival after living and deceased donor liver transplantation in adult patients with acute liver failure. *J Gastroenterol* 2012; 47(10):1115-1124.
- (22) Yuan D. Adult-to-adult living donor liver transplantation for acute liver failure in China. *World J Gastroenterol* 2012; 18(48):7234.
- (23) Datos de libre acceso del Banco Mundial. Acceso abierto y gratuito a datos sobre el desarrollo en el mundo. Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/> [Consulta 15/11/2017].
- (24) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy -Definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: Final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002; 35:716-721.
- (25) O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342:273-275.
- (26) Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124(1):91-6.
- (27) Ministerio de Salud. Uruguay. Disponible en: www.msp.gub.uy/publicación/programa-nacional-de-vacunaciones [Consulta 16/08/2017].
- (28) JI H. III Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Hepatitis C, trasplante hepático de donante vivo, calidad de los injertos hepáticos y calidad de los programas de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34(9):641-59.
- (29) Newsletter-Transplante Iberoamérica 2016 / www.stalyc.net/es/registros. Disponible en: www.stalyc.net [Consulta 15/11/2017].
- (30) Registro Donantes INDT. Estadísticas Y Registro Nacional De Donantes. Evolucion De Los Registros Periodo 2005- 2014. Disponible en www.indt.gub.uy. 2014. [Consulta 15/11/2017].
- (31) Gane E, McCall J, Streat S, Gunn K, Yeong ML FS et al. Liver Transplantation in New Zealand: the first four years. *N Z Med J* 2002; 115(1159):1-13.
- (32) McCaughan GW, Munn SR. Liver transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transplant* 2016; 22(6):830-8.
- (33) Iqbal M, Elrayah EA, Traynor O, McCormick PA. Liver transplantation in Ireland. *Liver Transplant* 2016; 22(7):1014-8.
- (34) Scandiatransplant. Official Scandiatransplant forms and schemes. Disponible en: www.scandiatransplant.org/organallocation/NLTG_Exchange_payback_rules_01_dec_2016.pdf. [Consulta 15/11/2017].
- (35) Park SJ, Lim YS, Hwang S, Heo NY, Lee HC, Suh DJ, et al. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010; 51:903-11.