

# Fracaso hepático fulminante y trasplante hepático. Experiencia del Hospital Virgen de la Arrixaca

J.A. Fernández Hernández, R. Robles Campos, C. Hernández Marín, Q. Hernández Agüera, F. Sánchez Bueno, P. Ramírez Romero, J.M. Rodríguez González, J.A. Luján Monpeán, F. Acosta Villegas y P. Parrilla Paricio

Servicio de Cirugía I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El tratamiento médico del fracaso hepático fulminante busca la recuperación espontánea de la función hepática, pero sus resultados son muy desalentadores (mortalidad del 50-80%). El trasplante hepático es una opción en los pacientes con mala evolución a pesar del tratamiento médico, con una supervivencia superior al 50%. El momento idóneo para efectuar el trasplante es discutido, pues no debe hacerse ni demasiado pronto, cuando la enfermedad hepática aún es reversible, ni demasiado tarde, cuando el paciente se encuentra en una situación clínica irreversible.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas de 34 pacientes ingresados en nuestro hospital con el diagnóstico de fracaso hepático fulminante, de los que 26 fueron sometidos a trasplante. La causa más frecuente fue la viral con 10 casos (38%), sin que se pudiera establecer etiología alguna en 11 casos (42%). Trece pacientes presentaron complicaciones preoperatorias, la más frecuente de las cuales fue la insuficiencia renal. Según el grado de compatibilidad ABO/DR, fueron idénticos en 13 casos (40%), compatibles en 17 (51%) e incompatibles en los 3 casos restantes (9%).

**RESULTADOS:** Se efectuaron 33 trasplantes en 26 pacientes: 4 fueron retransplantados por rechazo crónico, dos por fallo primario del injerto y un caso por rechazo hiperagudo. La mortalidad global fue del 46% (12 pacientes), y la causa más frecuente de fallecimiento fue la infecciosa (50%). La supervivencia actuarial global fue del 68% al año, del 63% a los 3 años y del 59% a los 5 años. Los factores de mal pronóstico fueron la insuficiencia renal y respiratoria, el electroencefalograma grado D y los grados de encefalopatía III y IV; este último fue el único factor pronóstico según el análisis multivariante. Los factores pronósticos de mortalidad fueron los hallazgos de un electroencefalograma grado D, los grados de encefalopatía III y IV y la insuficiencia respiratoria; este último fue el único factor pronóstico según el análisis multivariante.

**CONCLUSIONES:** La obtención de buenos resultados con el empleo del trasplante en el abordaje del fracaso hepático

fulminante depende de una óptima selección de los candidatos a trasplante, lo que implica la identificación temprana de los mismos, esto es, precocidad en la indicación del trasplante, reducción del tiempo medio de espera y exclusión de aquellos con factores de mal pronóstico.

## FULMINANT HEPATIC FAILURE AND LIVER TRANSPLANTATION. EXPERIENCE OF THE HOSPITAL VIRGEN DE LA ARRIXACA

**INTRODUCTION:** Medical treatment for fulminant hepatic failure seeks spontaneous recovery of the liver function, but the results are very discouraging (50-80% mortality). Liver transplantation is an option in patients with a poor evolution despite medical treatment, with survival rates of > 50%. The ideal moment for performing the transplant is controversial, as it should not be done too soon, when the liver disease is still reversible, or too late, when the patient is in an irreversible clinical situation.

**PATIENTS AND METHOD:** A retrospective review was made of the clinical histories of 34 patients admitted to our hospital with a diagnosis of fulminant hepatic failure, of whom 26 underwent transplantation. The most frequent cause was viral, with 10 cases (38%); no aetiology at all could be established in 11 cases (42%). Thirteen patients had preoperative complications, the most frequent being renal insufficiency. As for degree of ABO/DR compatibility, 13 cases were identical (40%), 17 compatible (51%) and the other 3 incompatible (9%).

**RESULTS:** Thirty-three transplants were performed in 26 patients: 4 were retransplants due to chronic rejection, 2 for primary graft failure and 1 for hyperacute rejection. The overall mortality rate was 46% (12 patients), the most frequent cause of death being infection (50%). The overall actuarial survival rate was 68% at 1 year, 63% at 3 years and 59% at 5 years. The factors of poor prognosis were renal and respiratory insufficiency, a grade D electroencephalogram, and encephalopathy grades III and IV, the latter being the only prognostic factor identified in the multivariate analysis. The prognostic factors for mortality were a grade D electroencephalogram, encephalopathy grades III and IV and respiratory insufficiency, the latter being the only prognostic factor identified in the multivariate analysis.

Correspondencia: Dr. J.A. Fernández Hernández.  
 Servicio de Cirugía I. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca.  
 El Palmar, s/n. 30120 Murcia. España.  
 Correo electrónico: jumanjico@yahoo.com

Recibido el 11-11-2002; aceptado para su publicación el 27-2-2003.

**CONCLUSIONS:** The achievement of good results with the use of transplantation in the management of fulminant hepatic failure depends on an optimum selection of transplant candidates, which means identifying them early, i.e. early indication for transplant, reduction in mean waiting time and exclusion of factors of poor prognosis.

## INTRODUCCIÓN

El fracaso hepático fulminante (FHF), según la clásica definición de Trey y Davidson<sup>1</sup>, es aquella condición potencialmente reversible consecuencia de un daño hepático grave, en la que el establecimiento de la encefalopatía hepática tiene lugar dentro de las primeras 8 semanas desde el comienzo de los síntomas, en ausencia de enfermedad hepática preexistente. Se caracteriza por la presencia, junto a la encefalopatía y la ictericia, de disfunción cardiovascular, insuficiencia renal, coagulopatía y complicaciones infecciosas<sup>2,3</sup>. Recientemente se ha clasificado<sup>4</sup> en tres subgrupos según el momento de instauración de la encefalopatía: fallo hepático hiperagudo, cuando la encefalopatía aparece en la primera semana tras la aparición de ictericia; fallo hepático agudo, cuando aparece entre los 8 y 28 días, y el fallo hepático subagudo, cuando aparece entre las 4 y 12 semanas.

El tratamiento médico del FHF persigue la recuperación espontánea de la función hepática, aunque sus resultados son desalentadores y con una mortalidad muy elevada, que oscila entre el 50 y el 80% en la mayoría de las series<sup>5-7</sup>. El trasplante hepático (TH) es un recurso terapéutico en aquellos pacientes con mala evolución a pesar

del tratamiento médico, lográndose con su empleo cifras de supervivencia superiores al 50% en la mayoría de las series<sup>8-12</sup>. El momento idóneo para efectuar el TH es discutido, pues no debe hacerse ni demasiado pronto, cuando la enfermedad hepática aún es reversible, ni demasiado tarde, cuando el paciente se encuentra en una situación clínica irreversible.

El objetivo de este artículo es analizar los resultados del TH en el abordaje del FHF en nuestra unidad, así como identificar los factores de mal pronóstico que han influido en nuestros criterios de indicación.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se revisaron de forma retrospectiva las historias clínicas correspondientes a 34 pacientes ingresados en nuestra unidad con el diagnóstico de FHF entre mayo de 1988 y enero de 2002. Ocho de estos pacientes no fueron trasplantados, uno de ellos porque se recuperó tras tratamiento médico (el paciente había sufrido una intoxicación por setas del género *Lepiota*), y los otros 7 porque fallecieron antes de que pudieran ser trasplantados. De estos 7 pacientes, 4 fallecieron una vez retirados de la lista de espera: tres casos de origen viral (virus de la hepatitis B), dos varones y una mujer de 34, 45 y 49 años de edad, respectivamente, que se retiraron de la lista de espera por el desarrollo de encefalopatía grado IV más fracaso multiorgánico, y un caso de origen criptogénico, un varón de 38 años de edad que también se excluyó al desarrollar encefalopatía grado III más sepsis e insuficiencia renal. Tres pacientes fallecieron estando aún en la lista de espera: un caso de lesión iatrogénica del hilio hepático tras colecistectomía laparoscópica en un varón de 39 años con trombosis portal y arterial que obligó, por el desarrollo de un síndrome hepático tóxico, a dejar al paciente anhepático, que falleció por fallo multiorgánico, y dos casos de origen criptogénico –un varón y una mujer de 34 y 45 años de edad, respectivamente–, que fallecieron por complicaciones respiratorias.

En los 26 pacientes de los que consta la serie se realizaron 33 TH (7% de los 461 TH efectuados durante este mismo período). De los 26 pa-

TABLA I. Características de los pacientes de la serie

| Caso | Edad | Sexo | Etiología                   | Compatibilidad ABO D/R <sup>a</sup> | EEG <sup>b</sup> | Encefalopatía <sup>c</sup> | IRA <sup>d</sup> | IR <sup>e</sup> | Actividad PT (%) | GPT (U/ml) | Bilirrubina total (mg/100 ml) | Factor V (%) | Fallecimiento | Supervivencia (meses) |
|------|------|------|-----------------------------|-------------------------------------|------------------|----------------------------|------------------|-----------------|------------------|------------|-------------------------------|--------------|---------------|-----------------------|
| 1    | 44   | V    | Criptogénica                | ID                                  | C                | II                         | No               | No              | 27               | 2.000      | 34                            | 17           | No            | 156                   |
| 2    | 62   | M    | Criptogénica                | C                                   | C                | IV                         | Sí               | Sí              | 27               | 1.000      | 24                            | 14           | Sí            | 10 días               |
| 3    | 55   | V    | VHB                         | C                                   | C                | III                        | No               | No              | 15               | 850        | 45                            | 31           | Sí            | 25 días               |
| 4    | 19   | M    | Criptogénica                | C                                   | C                | III                        | No               | No              | 28               | 24         | 59                            | 10           | No            | 141                   |
| 5    | 10   | M    | VHA                         | C                                   | C                | III                        | No               | No              | 22               | 9          | 6                             | 13           | No            | 131                   |
| 6    | 62   | M    | Criptogénica                | C                                   | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 13               | 2.415      | 19                            | 7            | Sí            | 2 días                |
| 7    | 18   | M    | VHC                         | IN                                  | C                | III                        | No               | No              | 11               | 4.000      | 12                            | 8            | Sí            | 4                     |
| 8    | 44   | M    | Criptogénica                | C                                   | C                | IV                         | Sí               | Sí              | 9                | 255        | 28                            | 17           | Sí            | 85                    |
| 9    | 48   | M    | VHA                         | C                                   | C                | III                        | No               | No              | 21               | 991        | 38                            | 30           | Sí            | 100                   |
| 10   | 49   | V    | Halotano                    | C                                   | C                | III                        | No               | No              | 12               | 677        | 37                            | 25           | Sí            | 9                     |
| 11   | 44   | M    | Criptogénica                | C                                   | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 25               | 1.000      | 10                            | 20           | No            | 114                   |
| 12   | 48   | M    | Iatrogenia                  | C                                   | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 27               | 2.360      | 35                            | 30           | Sí            | 14                    |
| 13   | 22   | V    | VHB                         | ID                                  | C                | II                         | No               | No              | 17               | 2.300      | 19                            | 13           | No            | 109                   |
| 14   | 46   | V    | VHB                         | C                                   | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 16               | 2.960      | 18                            | 21           | Sí            | 1 día                 |
| 15   | 15   | V    | Enfermedad de Wilson/sepsis | C                                   | D                | III                        | No               | No              | 19               | 52         | 25                            | 18           | No            | 99                    |
| 16   | 28   | M    | Criptogénica                | ID                                  | C                | II                         | No               | No              | 25               | 1.000      | 15                            | –            | No            | 98                    |
| 17   | 8    | M    | VHB                         | IN                                  | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 18               | 1.171      | 10                            | –            | Sí            | 94                    |
| 18   | 34   | M    | Criptogénica                | C                                   | D                | IV                         | Sí               | Sí              | 25               | 2.508      | 21                            | 21           | Sí            | 1 dfa                 |
| 19   | 20   | M    | Autoinmune                  | ID                                  | C                | II                         | No               | No              | 30               | 1.255      | 37                            | 18           | No            | 57                    |
| 20   | 35   | V    | Criptogénica                | C                                   | C                | IV                         | Sí               | No              | 30               | 2.950      | 5                             | 13           | No            | 56                    |
| 21   | 43   | M    | Criptogénica                | ID                                  | C                | III                        | No               | No              | 13               | 3.680      | 19                            | 15           | No            | 48                    |
| 22   | 52   | V    | VHB                         | ID                                  | C                | III                        | No               | No              | 10               | 4.000      | 23                            | 18           | No            | 42                    |
| 23   | 71   | M    | Nimesulide                  | ID                                  | C                | III                        | Sí               | No              | 25               | 4.500      | 24                            | 20           | No            | 30                    |
| 24   | 60   | M    | Criptogénica                | IN                                  | C                | II                         | No               | No              | 17               | 1.191      | 27                            | 22           | No            | 28                    |
| 25   | 28   | M    | VHB                         | ID                                  | D                | IV                         | No               | No              | 17               | 789        | 8                             | 15           | Sí            | 9 días                |
| 26   | 23   | V    | VHB/VHC                     | ID                                  | D                | III                        | No               | No              | 18               | 2.448      | 22                            | 12           | No            | 20                    |

<sup>a</sup>C: compatible; ID: idéntico; IN: incompatible; <sup>b</sup>EEG (alteraciones electroencefalográficas): C, descargas de voltaje medio a 5-6 ondas/s bilaterales en lóbulos frontal y temporal; D, 5-6 ondas/s en todas las áreas; <sup>c</sup>grado de encefalopatía: II, somnolencia con dificultad para tareas mentales asociada a alteración de la personalidad y desorientación temporal; III, paciente dormido, imposibilitado para efectuar tareas mentales, desorientación espaciotemporal, amnesia, habla ininteligible y agitación psicomotriz; IV, paciente en coma; <sup>d</sup>insuficiencia renal, definida por concentraciones de creatinina sérica > 180 µmol/l; <sup>e</sup>IR: insuficiencia respiratoria, definida por la presencia de un valor de pO<sub>2</sub> < 60 mmHg. PT: protrombina; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHA: virus de la hepatitis A.

cientes, 17 eran mujeres (65%), y la edad media fue de 38 años (rango: 8-71 años). La indicación de TH se basó tanto en el empleo de los criterios del King's College<sup>13</sup> (10 casos) como en los de Clichy<sup>14</sup> (16 casos), estos últimos utilizados por nuestro grupo de forma sistemática desde 1995. En la tabla I se detallan las características de estos pacientes. En 11 casos (42%) la etiología del FHF no pudo filiarse, siendo la causa más frecuente demostrada la viral, con 10 casos (38%). Es de destacar que en un caso el FHF se debió a la trombosis de la vena porta y de la arteria hepática secundaria a una lesión iatrogénica de las mismas sucedida en el curso de una cirugía laparoscópica por colectilisis, y que en otro caso el FHF se debió a un cuadro séptico de origen abdominal (infección del líquido ascítico por *Escherichia coli*) en un paciente con enfermedad de Wilson. Todos los pacientes presentaban una actividad de protrombina inferior al 30%, siendo inferior al 20% en 14 de ellos (54%) a pesar de las transfusiones de plasma. Cinco pacientes (19%) presentaban encefalopatía grado II, en 11 (42%) era de grado III y en 10 (38%) era grado IV. Excepto 9 pacientes con electroencefalograma (EEG) tipo D, los 17 restantes (65%) tenían un EEG tipo C. En 15 pacientes (58%) las concentraciones séricas de transaminasa glutámico oxaloacética (aspartato transaminasa) eran superiores a 1.000 UI/dl, y en 15 pacientes (58%) la bilirrubina total sérica era superior a 20 mg/dl. Las complicaciones pretrasplante relacionadas con el FHF aparecieron en 13 pacientes (50%), siendo las más frecuentes la insuficiencia renal y la respiratoria. En 7 pacientes sólo se desarrolló una complicación –insuficiencia renal en 4 casos e insuficiencia respiratoria en tres– y 5 sufrieron dos complicaciones asociadas –4 pacientes con insuficiencia renal y respiratoria, y un caso de sepsis e insuficiencia renal aguda-. El enfermo restante presentó tres complicaciones asociadas: insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria y hemorragia digestiva alta.

En los 26 enfermos trasplantados se implantaron 33 órganos, al recibir tres pacientes tres órganos y un paciente, dos. En 13 casos el órgano trasplantado fue ABO/DR idéntico (40%), en 17 casos (51%) fue compatible, y en los tres restantes (9%) fue incompatible, en concreto, en dos de los tres pacientes que recibieron tres órganos.

La técnica quirúrgica en el receptor se realizó de forma clásica en 13 casos (*bypass* venovenoso en 5 pacientes) y a lo *piggy-back* en los 20 restantes. La anastomosis arterial se efectuó en 24 casos entre el *patch*\* aórtico donante y el *patch* receptor formado entre la hepática común y la salida de la gastroduodenal. En tres pacientes se usó el *patch* de la bifurcación de las hepáticas y en 4 casos se empleó el tronco celiaco receptor. En un caso que inicialmente recibió un órgano incompatible, la anastomosis arterial del segundo TH se efectuó entre la aorta torácica donante y la aorta infrarenal del receptor. Un paciente falleció inmediatamente tras la reperfusión hepática, antes de que se completara la reconstrucción arterial y biliar. La reconstrucción biliar se efectuó en 21 casos (64%) mediante una coledococolecodostomía T-T, y de ellos 17 llevaban tubo en T de Kehr (81%). En los 11 pacientes restantes (32%) la reconstrucción biliar se efectuó mediante una coledocooyeyunostomía en Y de Roux.

Todos los pacientes con el diagnóstico de FHF de origen viral (virus de la hepatitis B) o criptogenético, excepto los dos últimos, recibieron la siguiente pauta de profilaxis: 10.000 UI de gammaglobulina antihepatitis B por vía intravenosa (i.v.) en el momento de la hepatectomía (fase an-hepática del TH), seguidas de 10.000 UI i.v. al día durante 7 días, seguidas de 10.000 UI i.v. por semana durante tres semanas, para pasar a recibir de forma indefinida 2.000 UI por vía intramuscular al mes. El objetivo de esta pauta fue el de conseguir valores de anti-HBsAg superiores a 100 U/ml. En los dos últimos pacientes se empleó lamivudina, que se administró desde el momento del diagnóstico del FHF a dosis de 100 mg por vía oral. La pauta de gammaglobulina antihepatitis B se modificó, pasando a administrarse, durante la primera semana posttrasplante, 5.000 UI i.v. al día, seguidas de 5.000 UI i.v. por semana durante tres semanas y, posteriormente, 2.000 UI por vía intramuscular al mes, de forma indefinida.

La pauta inmunsupresora estuvo basada en la ciclosporina A en 11 pacientes y en tacrolimus (FK-506) en los 14 restantes. Uno de los casos no recibió inmunsupresión alguna al fallecer en el momento intraoperatorio. Debido a la falta de disponibilidad comercial del FK-506, los primeros casos de la serie fueron todos tratados con ciclosporina A, mientras que en la segunda mitad se optó por ciclosporina A o FK-506 de forma indistinta (tabla I).

Las variables analizadas y los puntos de corte escogidos para el análisis estadístico lo fueron de acuerdo con los datos publicados e intentando en todo momento que el análisis tuviera la máxima potencia estadística posible. Se identificaron tanto variables de buen pronóstico, asociadas a una mayor supervivencia, como de mal pronóstico, y por ello asociadas a una alta mortalidad, para así identificar, según la presencia de unas u otras variables, candidatos óptimos a TH y pacientes que por su mala situación clínica deberían ser excluidos. Asimismo, dividimos la serie en dos perío-

\*Recurso técnico consistente en dejar un rodete de tejido alrededor de la boca arterial a anastomosar, lo que facilita dicha anastomosis.

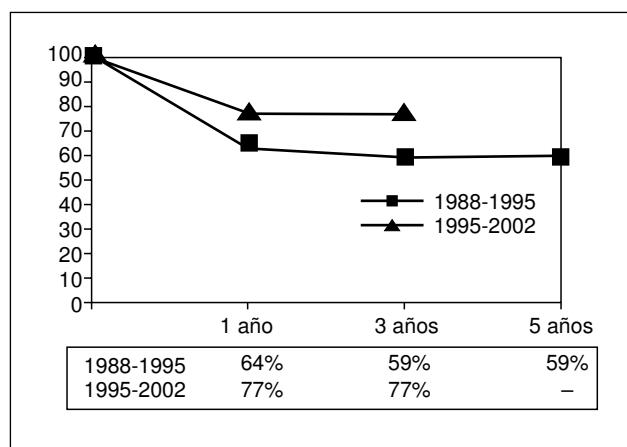


Fig. 1. Supervivencia de los pacientes de la serie según el período en el que fueron trasplantados.

dos iguales y consecutivos, desde mayo de 1988 hasta febrero de 1995, y desde marzo de 1995 hasta enero de 2002. La elección de este punto de corte se basó en el comienzo de la aplicación sistemática de los criterios de Clichy, así como en la introducción del FK-506 como agente inmunosupresor. Para analizar los factores pronósticos de los pacientes de la serie efectuamos análisis estadísticos entre dos variables mediante tablas de contingencia con el test  $\chi^2$  de Pearson. La supervivencia se analizó mediante el uso del programa PIL del paquete estadístico BMDP (BMDP statistical software®, Cork, Irlanda), y la curva de probabilidad de supervivencia mediante el empleo de métodos actuariales.

## RESULTADOS

### Mortalidad

La mortalidad global de la serie es del 46% (12 pacientes). La causa más frecuente de fallecimiento fue la infecciosa, con 6 casos (50%), seguida de la neurológica, con dos (16%).

La mortalidad durante el primer año postrasplante fue del 31% (8 casos). En un caso la muerte fue intraoperatoria, en el momento de la reperfusión. Durante la primera semana fallecieron dos pacientes por causas de origen neurológico (un caso de edema cerebral y otro de hemorragia cerebral, a las 14 y 48 h de la intervención, respectivamente). Entre la primera semana y el tercer mes postintervención fallecieron tres pacientes: uno por disfunción aguda del injerto con fracaso multiorgánico, que falleció al noveno día postoperatorio en espera de retrasplante; un caso por bronconeumonía a los 10 días, y el caso restante por mucormicosis generalizada, a los 25 días de la intervención, cuyo foco de origen se situó en la herida inguinal efectuada para el *bypass* venovenoso. Entre el cuarto mes y el primer año fallecieron dos pacientes, uno al cuarto mes por rotura de un seudoaneurisma aórtico en una paciente de 18 años, y el caso restante al noveno mes por sepsis secundaria a un absceso intrabdominal residual tratado quirúrgicamente.

Cuatro pacientes (15%) fallecieron a partir del primer año. Tres casos se debieron a infecciones respiratorias que se presentaron a los 14, 85 y 100 meses, respectivamente, estos dos últimos con disfunción crónica del injerto. El caso restante falleció a los 94 meses del TH por fracaso multiorgánico.

TABLA II. Características de los pacientes de la serie según el período en el que fueron trasplantados

|                                      | Mayo de 1988-febrero de 1995 (n = 17) | Marzo de 1995-enero de 2002 (n = 9) | p      |
|--------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|--------|
| Mortalidad primer mes postoperatorio | 6 (35%)                               | 2 (22%)                             | < 0,05 |
| Insuficiencia renal                  | 7 (41%)                               | 3 (33%)                             | < 0,05 |
| Insuficiencia respiratoria           | 7 (41%)                               | 1 (11%)                             | < 0,05 |
| Encefalopatía                        |                                       |                                     |        |
| II                                   | 3 (17%)                               | 2 (22%)                             | < 0,05 |
| III                                  | 7 (41%)                               | 3 (33%)                             |        |
| IV                                   | 7 (41%)                               | 3 (33%)                             |        |
| EEG                                  |                                       |                                     | NS     |
| C                                    | 11 (65%)                              | 7 (77%)                             |        |
| D                                    | 6 (35%)                               | 2 (22%)                             |        |
| Compatibilidad                       |                                       |                                     | < 0,05 |
| ID                                   | 3 (17%)                               | 6 (67%)                             |        |
| C                                    | 12 (71%)                              | 2 (22%)                             |        |
| IN                                   | 2 (12%)                               | 1 (11%)                             |        |

EEG: electroencefalografía; ID: idéntico; C: compatible; IN: incompatible; NS: no significativo.

TABLA III. Factores pronósticos en supervivencia tras el trasplante hepático. Resultados del análisis uni y multivariante

| Variable                   | Supervivencia media (meses) | DE   | p       |
|----------------------------|-----------------------------|------|---------|
| Compatibilidad             |                             |      | NS      |
| Idéntico                   | 122,3                       | 29,6 |         |
| Compatible                 | 64,6                        | 18,7 |         |
| Incompatible               | 64                          | 34,6 |         |
| EEG                        |                             |      | < 0,05  |
| Grado C                    | 118,4                       | 17,9 |         |
| Grado D                    | 38,3                        | 17,7 |         |
| Encefalopatía              |                             |      | < 0,01* |
| Grado II                   | 156                         | 0    |         |
| Grado III                  | 90,5                        | 22,4 |         |
| Grado IV                   | 40,5                        | 16,1 |         |
| Insuficiencia renal        |                             |      | < 0,05  |
| No                         | 107,1                       | 19,8 |         |
| Sí                         | 50,2                        | 16,6 |         |
| Insuficiencia respiratoria |                             |      | < 0,01  |
| No                         | 111,5                       | 18,3 |         |
| Sí                         | 38,4                        | 17,8 |         |
| Actividad PT(%)            |                             |      | NS      |
| < 20%                      | 64                          | 15,8 |         |
| > 20%                      | 94,4                        | 21   |         |
| GPT                        |                             |      | NS      |
| < 1.000 UI                 | 80                          | 23   |         |
| > 1.000 UI                 | 85,5                        | 19,3 |         |
| Bilirrubina total          |                             |      | NS      |
| < 20 mg/%                  | 75,6                        | 21,6 |         |
| > 20 mg/%                  | 86,1                        | 19,5 |         |
| Edad (años)                |                             |      | NS      |
| < 50                       | 93,9                        | 16,4 |         |
| > 50                       | 21,2                        | 10,4 |         |

\*Único factor pronóstico en el análisis multivariante. EEG: electroencefalografía; GPT: transaminasa glutámico oxaloacética (aspartato transaminasa); PT: protrombina; NS: no significativo; DE: desviación estándar.

## Supervivencia

La supervivencia actuarial de los pacientes de la serie al año, a los 3 y 5 años fue del 68, el 63 y el 59%, respectivamente. La supervivencia durante el primer período fue del 64, el 59 y el 59% al año, a los 3 y 5 años postrasplante, respectivamente, mientras que durante el segundo período esta supervivencia fue del 77% en el primer y tercer años (fig. 1). La mortalidad durante el primer año en el primer período fue del 35%, mientras que en el segundo fue del 22%. Asimismo, durante el segundo período fue menor (tabla II), respecto al primero, la incidencia de insuficiencia renal (el 33 frente al 41%; p < 0,05), insuficiencia respiratoria (el 11

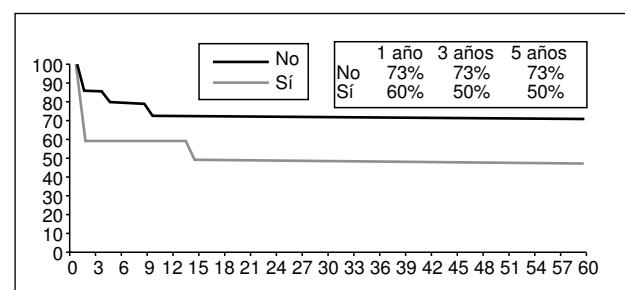


Fig. 2. Supervivencia de los pacientes de la serie según desarrollaran o no insuficiencia renal perioperatoria.

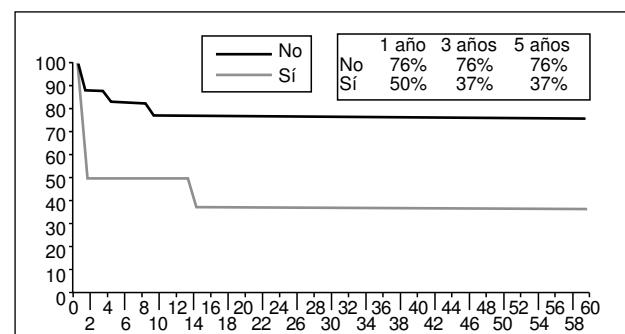


Fig. 3. Supervivencia de los enfermos de la serie según desarrollaran o no insuficiencia respiratoria preoperatoria.

frente al 41%; p < 0,05) y encefalopatía grados III y IV (el 33 frente al 41%; p < 0,05). Durante el segundo período la compatibilidad ABO fue superior, con un 67% de órganos idénticos frente al 17% (p < 0,05), a expensas de un menor número de órganos compatibles no idénticos (el 22 frente al 71%). El porcentaje de órganos trasplantados incompatibles no varió entre ambos períodos (el 11 frente al 12%).

El análisis estadístico univariante (tabla III) puso de manifiesto, como principales factores de mal pronóstico respecto de la supervivencia, la insuficiencia renal (fig. 2), la insuficiencia respiratoria (fig. 3), los hallazgos en el EEG tipo D (fig. 4) y los grados de encefalopatía III y IV (fig. 5). El análisis multivariante sólo destacó como factor pro-

nóstico los grados de encefalopatía III y IV ( $p < 0,01$ ). Por otra parte, el análisis univariante (tabla IV) de los factores pronósticos de mortalidad destacó como tales los hallazgos del EEG, en concreto el grado D ( $p < 0,05$ ), la encefalopatía grados III y IV ( $p < 0,05$ ) y la insuficiencia respiratoria ( $p < 0,05$ ), mientras que el multivariante identificó sólo a la insuficiencia respiratoria como factor de mal pronóstico relacionado con la mortalidad.

### Complicaciones vasculares, biliares y hemorrágicas

Dos pacientes fueron reintervenidos por hemorragia del lecho hepático en el postoperatorio inmediato. Cinco casos (19%) presentaron complicaciones biliares: un biloma, que se resolvió mediante drenaje radiológico; un caso de peritonitis biliar tras retirada del tubo en T de Kehr, que requirió reintervención quirúrgica; una dehiscencia biliar (coledococholedocostomía) que precisó para su resolución de una coledocooyeyunostomía en Y de Roux; una estenosis de la coledococholedocostomía que requirió otra coledocooyeyunostomía, y un caso de dehiscencia parcial de la coledocooyeyunostomía que precisó reintervención y sutura.

Dos pacientes desarrollaron complicaciones vasculares (8%). El paciente de 18 años que recibió un injerto incompatible presentó dos complicaciones arteriales: una trombosis de la arteria hepática asociada a rechazo hiperagudo que obligó al retrasplante, siendo anastomosada la aorta torácica donante a la aorta infrarrenal del receptor, y que a los 4 meses tuvo un shock hipovolémico agudo, por lo que fue reintervenido, hallándose una rotura de un seudoaneurisma de la anastomosis. El paciente falleció de forma inmediata. El caso restante fue un paciente de 18 años que recibió un hígado incompatible y que fue retransplantado dos veces por rechazo crónico. Presentó una trombosis de la arteria hepática a las 24 h tras el primer retrasplante, por lo que fue reintervenido practicándose trombectomía y construcción de nueva anastomosis a tronco celiaco (la anastomosis previa se efectuó al patch de la bifurcación de la gastroduodenal y hepática común).

### Complicaciones infecciosas

Se presentaron en 13 casos (50%). Los 4 pacientes que desarrollaron sepsis (dos por bronconeumonía, uno por mucormicosis y un caso por absceso intraabdominal) fallecieron todos. Los restantes casos se resolvieron con tratamiento médico conservador (bronconeumonía en dos casos, colangitis relacionadas con el tubo en T de Kehr otros dos casos, herpes zoster en dos casos, infecciones urinarias en otros dos y un caso de infección herpética/candidásica orofaringoesofágica).

### Episodios de rechazo

En los 33 TH efectuados se observaron 18 episodios de rechazo (12 de tipo agudo, dos hiperagudos y 4 crónicos).

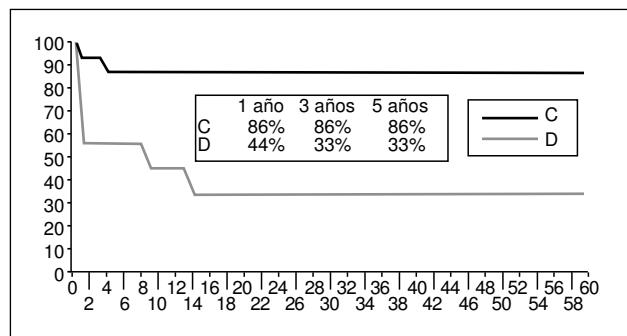


Fig. 4. Supervivencia de los enfermos de la serie según los hallazgos electroencefalográficos. C: descargas de voltaje medio a 5-6 ondas/s bilaterales en lóbulos frontal y temporal; D: 5-6 ondas/s en todas las áreas.

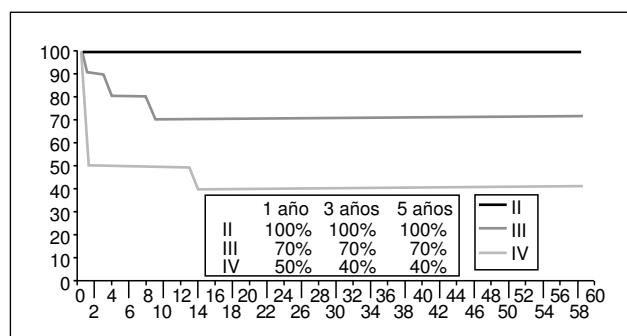


Fig. 5. Supervivencia de los enfermos de la serie según el grado de encefalopatía pretrasplante. Grado II: somnolencia con dificultad para tareas mentales asociada a alteración de la personalidad y desorientación temporal; grado III: paciente dormido, imposibilitado para efectuar tareas mentales, desorientación espaciotemporal, amnesia, habla ininteligible y agitación psicomotriz; grado IV: paciente en coma.

cos). De los 23 pacientes que recibieron un hígado compatible, 9 desarrollaron un episodio de rechazo agudo, de los que 8 respondieron a bolos de metilprednisolona y uno requirió del empleo de OKT3, y dos pacientes sufrieron un rechazo crónico y tuvieron que ser retransplantados al no responder a FK-506. En los tres pacientes con órgano incompatible hubo 8 episodios de rechazo: un paciente tuvo un rechazo hiperagudo que no respondió ni a corticoides ni a OKT3, desarrollando un rechazo crónico a los 8 meses que requirió retrasplante; un segundo rechazo crónico, esta vez a los 12 meses y que no respondió a FK-506, obligó a un nuevo retrasplante. Tras este segundo retrasplante, la paciente tuvo un rechazo agudo corticorresistente que obligó al empleo de OKT3. En otro caso se observó un rechazo hiperagudo asociado a trombosis de la arteria hepática que requirió el retrasplante. Posteriormente, y debido a un fallo primario del injerto, se efectuó un nuevo retrasplante. El tercer paciente con órgano incompatible desarrolló dos episodios de rechazo agudo que se resolvieron con corticoides en una ocasión y en otra con el empleo de OKT3.

**TABLA IV. Factores pronósticos en mortalidad tras trasplante hepático. Resultados del análisis uni y multivariante**

| Variable                   | Significación |
|----------------------------|---------------|
| Compatibilidad             | NS            |
| Idéntico                   |               |
| Compatible                 |               |
| Incompatible               |               |
| EEG                        | p < 0,05      |
| Grado C                    |               |
| Grado D                    |               |
| Encefalopatía              | p < 0,05      |
| Grado II                   |               |
| Grado III                  |               |
| Grado IV                   |               |
| Insuficiencia renal        | NS            |
| No                         |               |
| Sí                         |               |
| Insuficiencia respiratoria | p < 0,05*     |
| No                         |               |
| Sí                         |               |
| Actividad PT (%)           | NS            |
| < 20%                      |               |
| > 20%                      |               |
| GPT                        | NS            |
| < 1.000 UI                 |               |
| > 1.000 UI                 |               |
| Bilirrubina total          | NS            |
| < 20 mg/%                  |               |
| > 20 mg/%                  |               |
| Edad (años)                | NS            |
| < 50                       |               |
| > 50                       |               |

\*Único factor pronóstico en el análisis multivariante. EEG: electroencefalografía; GPT: transaminasa glutámico oxaloacética (aspartato transaminasa); PT: protrombina; NS: no significativo.

## Retrasplantes

Se efectuaron 7 retrasplantes, 4 por rechazo crónico, dos por fallo primario del injerto y un caso por rechazo hiperagudo resistente a corticoides y OKT3. Tres pacientes recibieron dos retrasplantes, dos casos por rechazo crónico en dos ocasiones, y uno por rechazo hiperagudo en la primera ocasión y por disfunción primaria del injerto (DPI) en la segunda. El caso restante de retrasplante se efectuó por DPI.

## Serología viral

De los 16 pacientes supervivientes con más de un año de evolución, 11 poseían una serología viral negativa pre-TH. Diez han permanecido en esta situación tras el trasplante y sólo uno se ha seroconvertido para VHB (HbsAg y ADN positivos). Dos pacientes eran positivos para IgM del virus de la hepatitis A antes del trasplante; uno de ellos es en la actualidad positivo para IgG de la hepatitis A, mientras que el otro se ha negativizado a los 5 años. Dos pacientes HbsAg positivo antes del trasplante presentan en la actualidad la misma situación. El paciente restante, que era HbsAg positivo antes del trasplante, es actualmente seronegativo. En ningún caso se ha observado episodio alguno de FHF de etiología viral.

## DISCUSIÓN

El FHF, tratado de forma exclusivamente médica, tiene una mortalidad muy alta que sólo con el empleo del TH

se puede mejorar. Las cifras de supervivencia global aportadas por nuestra experiencia (59% a los 5 años) están en concordancia con las de otros grupos<sup>8-10</sup>.

Desde el punto de vista etiológico es de destacar la escasa incidencia en nuestro medio de FHF de origen farmacológico, en especial por paracetamol, que, como es bien conocido, comporta un mejor pronóstico que el FHF de origen viral<sup>3,11,12</sup>, que fue la etiología más frecuente en nuestra serie. Es de destacar también el caso de FHF relacionado con el virus de la hepatitis C, etiología muy infrecuente en el medio occidental, pero más prevalente en Japón.

La división de los pacientes de la serie según el período en el que fueron trasplantados refleja una disminución muy significativa de la mortalidad durante el primer año posttrasplante en el segundo período (1995-2002). Las curvas de supervivencia de los dos grupos constituidos son, a partir de ese primer año, prácticamente paralelas (fig. 1), por lo que sólo esta diferente mortalidad inicial explica las diferentes supervivencias encontradas a largo plazo entre ambos grupos. La disminución en la mortalidad durante el segundo período debemos explicarla por la existencia de una menor incidencia de complicaciones pre-TH, en particular, insuficiencia respiratoria y renal, en el menor grado de afectación encefalopática, en particular grado IV, y por el empleo de un mayor número de injertos idénticos. Precisamente, el análisis multivariante efectuado identifica, como principales factores pronósticos, el grado de encefalopatía, respecto de la supervivencia, y la insuficiencia respiratoria, respecto de la mortalidad.

La identificación de diferentes factores pronósticos y la creación de diferentes criterios de indicación de TH, como los del King's College<sup>13</sup> o los de Clichy<sup>14</sup>, han permitido una mejora extraordinaria en los resultados. Esto es debido a que la indicación del TH es ahora más temprana, lo que explica que cada vez se empleen con mayor frecuencia órganos idénticos y que el estado general de los enfermos sometidos a TH sea cada vez mejor, esto es, con una grado de encefalopatía menor y con una tasa de complicaciones pre-TH menor también, tal como se observa en nuestra serie, y en particular, en la segunda mitad de la misma. Asimismo, el empleo de estos criterios de indicación ha permitido excluir a algunos enfermos como candidatos a trasplante, pacientes en los que el TH, debido a su estado general, no obtiene buenos resultados.

La mortalidad del FHF es mayor conforme mayor es el grado de encefalopatía, lo que se relaciona con la presencia de complicaciones graves como edema cerebral, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria o sepsis. En este sentido, nuestra serie presenta una mayor supervivencia a los 5 años en los pacientes con encefalopatía grados II y III que la observada en pacientes con encefalopatía grado IV. Por esta razón, muchos grupos<sup>15,16</sup> discuten la indicación del TH ante encefalopatías grado IV. El cambio de actitud respecto de la indicación de TH explica que los casos de muerte neurológica sólo se registran en la primera parte de la serie. Algunos grupos<sup>17</sup> consideran que el empleo del EEG es útil en el tratamiento de

estos enfermos, pues es capaz de revelar un deterioro rápido de la actividad cerebral. En este sentido, nuestro grupo efectúa de forma sistemática EEG y tomografía axial computarizada antes del TH, contraindicando el mismo en caso de sufrimiento cerebral grave (estadios E y F). Precisamente, la supervivencia de los pacientes con EEG tipo C es del 86% a los 5 años, frente al 33% en caso de EEG tipo D. Algunos autores<sup>16,18-20</sup> seleccionan los enfermos con encefalopatía para TH según el grado de presión intracraneal, de modo que si la presión de perfusión es inferior a 40 mmHg contraindican el TH, al considerar el daño neurológico irreversible. Con estos criterios se han llegado a comunicar tasas de supervivencia a los dos años del 92%. Asimismo, es posible monitorizar de forma continua la presión intracraneal con el objetivo de mantenerla por debajo de 20 mmHg, para así lograr una presión de perfusión cerebral mayor de 50 mmHg<sup>16,18-20</sup>.

La insuficiencia renal y respiratoria, complicaciones frecuentes en este tipo de enfermos<sup>21,22</sup>, se presenta en el 50% de los enfermos de nuestra serie, y son dos de los principales factores pronósticos existentes (figs. 2 y 3). Su íntima relación patogénica con el grado de encefalopatía explica que, tras una mejor selección de los enfermos sometidos a TH durante el segundo período, al reducirse el número de enfermos en encefalopatía grado IV, se reduzcan también las complicaciones asociadas, y con ello la mortalidad.

La causa de fallecimiento de origen infeccioso<sup>23,24</sup> es la más frecuente en nuestra serie al suponer el 50% del total, aunque se presenta más tarde que la neurológica. La existencia de hemocultivos positivos pre-TH, la incompatibilidad ABO, presente en el 9% de los casos, la presencia de fallo renal que obliga al empleo de terapias de inducción muy agresivas y, por último, la prolongada intubación postoperatoria de estos enfermos son factores que pueden explicar esta alta incidencia de sepsis como causa de muerte postoperatoria.

Un importante factor para mejorar los resultados en estos enfermos es la rápida localización de órganos para TH. España es el país con mayor tasa de donación por millón de habitantes del mundo<sup>25</sup>, por lo que resulta relativamente fácil encontrar un órgano compatible en un tiempo de espera muy reducido, factor este de gran importancia pronóstica (fig. 6). Teniendo en cuenta este hecho, creemos que, excepto en situaciones extremas, debería evitarse el uso de órganos incompatibles.

Dado que cada vez son mayores las indicaciones para TH, la desproporción entre oferta y demanda también es cada vez mayor, por lo que se están estudiando sistemas alternativos al TH que no sólo permitan alargar el tiempo de espera para un órgano, sino que incluso favorezcan la recuperación espontánea del órgano nativo afectado (trasplante heterotópico). Si bien la experiencia es aún limitada, sistemas como los extracorpóreos bioartificiales, el xenotrasplante o el trasplante de donante vivo tendrán un papel determinante en el abordaje del FHF<sup>26-29</sup>.

En conclusión, la óptima selección de candidatos a trasplante es la clave a la hora de obtener buenos resultados, lo que implica la identificación temprana de los factores

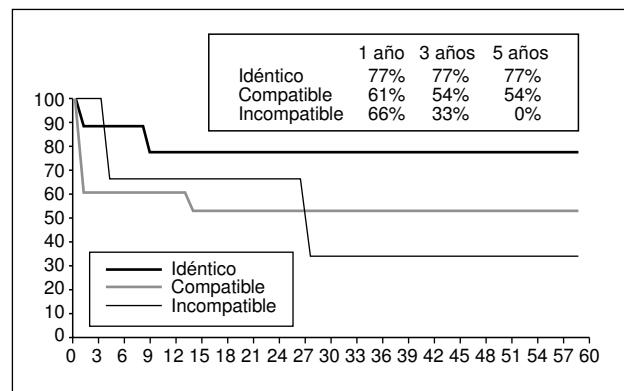


Fig. 6. Supervivencia de los enfermos de la serie según el grado de compatibilidad ABO entre donante y receptor.

de mal pronóstico y la exclusión de aquellos pacientes que, a pesar del TH, y debido a su situación neurológica, no van a mejorar. Otros factores que han influido, o pueden influir, en la mejora de los resultados han sido los cuidados intensivos, incluidos los sistemas bioartificiales extracorpóreos, la mejora de los sistemas de obtención de órganos y el posible empleo de órganos procedentes de donantes vivos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. *Progress in liver failure*. New York: Grune and Stratton, 1970; p. 282-98.
- Gill RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-8.
- Williams R. Classification, etiology, and considerations of outcome in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:343-8.
- O'Grady JG, Schalm S, William R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- Vickers C, Neuberger J, Buckels J, McMaster O, Elias E. Transplantation of livers in adults and children with fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1988;7:143-50.
- Daas M, Plevak DJ, Wijdiks EFM, Rakela J, Wiesner RH, Piegras DG, et al. Acute liver failure: results of a 5-year clinical protocol. *Liver Transpl Surg* 1995;1:210-9.
- Christiensen E, Bremmelgaard A, Bahnsen M, Andreasen PB, Tysgtrup N. Prediction of fatality in fulminant hepatic failure. *Scand J Gastroenterol* 1983;105:532-8.
- Fischer L, Sterneck M, Rogiers X. Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:985-90.
- Ascher NL, Lake JR, Emond JC, Roberts JP. Liver transplantation for fulminant liver failure. *Arch Surg* 1993;128:677-82.
- De Rave S, Tilanus HW, Van der Linden J, De Man RA, Van der Berg B, Hop WCJ, et al. The importance of orthotopic liver transplantation in acute hepatic failure. *Transpl Int* 2002;15:29-33.
- Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Navarro V. Use of liver transplantation in patients with acute liver failure [abstract]. *Hepatology* 2000;32:214.
- O'Grady JG, Alexander GJM, Haylaan KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.

14. Bernau J, Samuel D, Durand R, Saliba M, Bourliere M, Adam R, et al. Criteria for emergency liver transplantation with acute viral hepatitis and factor V level < 50% of normal: a prospective study [abstract]. *Hepatology* 1991;14:49.
15. Wiesner RH. Acute fulminant hepatic failure. *Transplant Proc* 1991;23:1892-4.
16. Lidofsky SD, Bass NM, Prager MC, Washington DE, Read AE, Wright TL, et al. Intracranial pressure monitoring and liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1992;16:1-7.
17. Aggarwal S, Bloom M, Kang Y, Kramer D, Martin M, De Wolf AM. EEG and AVD O<sub>2</sub> monitoring: adjuncts in the management of acute hepatic encephalopathy during liver transplantation. *Transpl Proc* 1991;23:1992-3.
18. Cordoba J, Blei AT. Cerebral edema and intracranial pressure monitoring. *Liver Transpl Surg* 1995;1:210-9.
19. Detry O, Arkadopoulos N, Ting P. Intracranial pressure during liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 1999;67:767-70.
20. Willian L. Medical progress: acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-72.
21. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types and prognosis. *Gut* 1981;22:585-93.
22. Trewby PN, Warren R, Contini S. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978;74:859-63.
23. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Phillpott-Howard J, Gimson A, Casewell M, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
24. Rolando N, Gimson A, Wack J, Phillpott-Howard J, Casewell M, Williams R. Prospective controlled trial of selective and enteral antimicrobial regimen in fulminant liver failure. *Hepatology* 1993;17:196-201.
25. Organización Nacional de Trasplantes. Donación y trasplante España 2000. *Revista Española de Trasplantes* 2001;10:35-167.
26. Watanabe FD, Mullon CJ, Hewitt WR, Arkadopoulos N, Kahaku E, Eguchi S, et al. Clinical experience with bioartificial liver in the treatment of severe liver failure. A phase I clinical trial. *Ann Surg* 1997;225:484-91.
27. Bismuth H, Azoulay D, Samuel D, Reynes M, Grimon G, Majno P, et al. Auxiliary partial orthotopic liver transplantation for fulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1996;224:712-24.
28. Miwa S, Hashikura Y, Mita A, Kubota T, Chisuwa H, Nakazawa Y, et al. Living-related liver transplantation for patients with fulminant and subfulminant hepatic failure. *Hepatology* 1999; 30:1521-6.
29. Sterling RK, Fischer RA. Liver transplantation: living-related, liver cell transplant and xenotransplantation. *Clin Liver Dis* 2001;5:431-60.