

SIMPOSIO INTERNACIONAL
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO EN HEPATOLOGIA

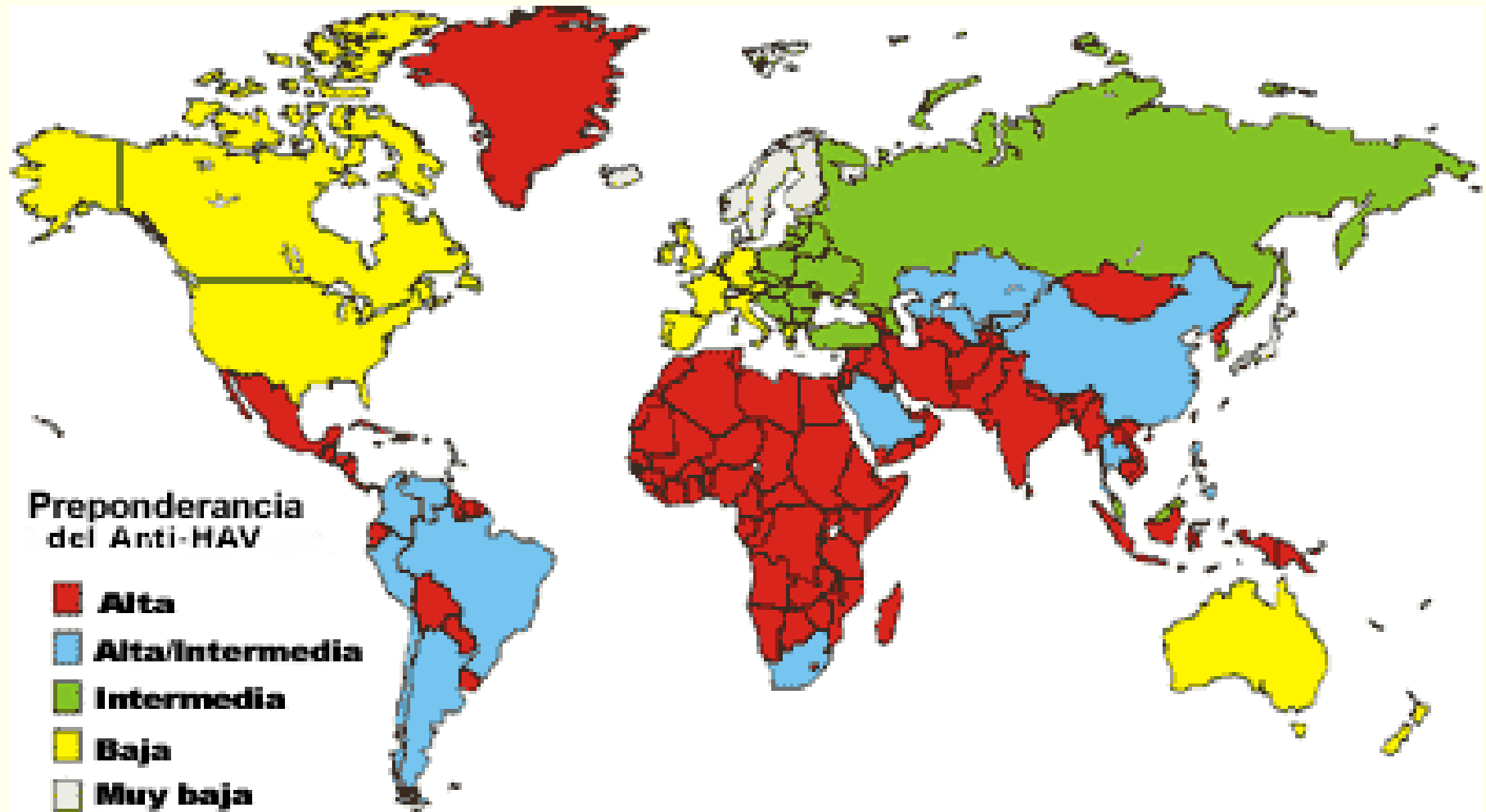
IMPACTO EN LA INTRODUCCION DE LA VACUNA
DE HEPATITIS A EN LA ARGENTINA



GUILLERMO CERVIO



A pesar que la incidencia de falla hepática fulminante por hepatitis A es de solo 0.4%, el número de muertes en la Argentina por esta causa es mayor que el número de muertes secundaria a la forma indeterminada.”
(Ciocca. Vaccine 18 (2000))



Definiciones

Falla hepática aguda

Trey and Davidson 1970

“...es una condición potencialmente reversible, que produce una severa injuria hepática, desarrollando encefalopatía dentro de las 8 semanas de la aparición de los primeros síntomas, en ausencia de enfermedad hepática preexistente...”

(Hepatology 7:889-892. 1987)

Falla hepática fulminante (FHF)

“.... una compleja alteración multisistémica, que presenta un severo daño de la función hepática, con o sin encefalopatía, acompañada de necrosis hepatocelular, sin enfermedad hepática crónica de base conocida.”

(Bhaduri BR, Mielli-Vergani G:

Sem Liv Dis 16 (4): 349-355, 1996)

Falla hepática aguda (ALF)

“...coagulopatía, por disfunción hepática, medida por tiempo de protrombina (RIN), nivel de factor V o VII en ausencia de sepsis y/o coagulación intravascular diseminada y que no corrige dentro de las 8 horas luego de la administración de vitamina K “

Baker A, et al: J Pediatr Gastroenterol Nutr 39, S632-S639, 2004

ACUTE LIVER FAILURE IN CHILDREN: THE FIRST 348 PATIENTS IN THE PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP

- ✓ **Evidencia bioquímica de injuria hepática**
- ✓ **Ausencia de historia conocida de enfermedad crónica**
- ✓ **Coagulopatía que no corrige con Vitamina K**
- ✓ **RIN mayor de 1.5 si el paciente esta encefalopático o mayor de 2 si el paciente no esta encefalopático**

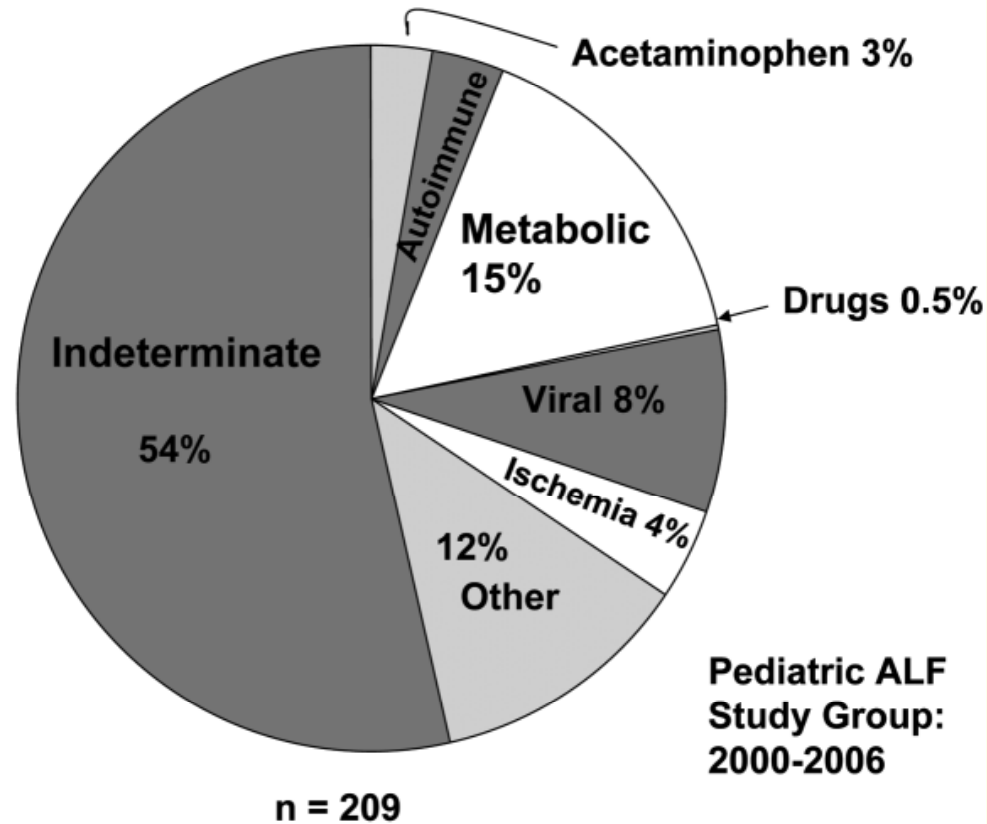
La predicción de muerte o de trasplante se identifica con:

- ✓ **Bilirrubina > 5mg/dl**
 - ✓ **RIN > 2.55**
 - ✓ **Encefalopatía**
- AL INGRESO**

Etiología

PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP

Etiology of Acute Liver Failure in Infants Ages 0 to 3 years



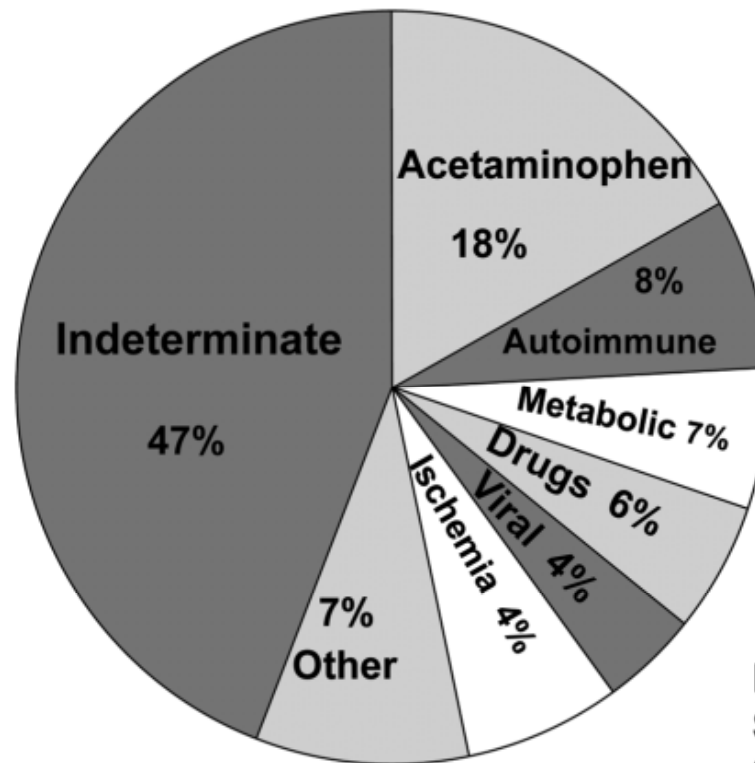
Hepatology 2008;47:1401-1415

J Pediatr 2006;148:652-8

Etiología

PEDIATRIC ACUTE LIVER FAILURE STUDY GROUP

Etiology of Acute Liver Failure in Children Ages 3 to 18 years



n = 339

Pediatric ALF
Study Group:
2000-2006

Hepatology 2008;47:1401-1415

J Pediatr 2006;148:652-8

Etiología

Lugar	N	Hep. A n (%)	Hep. Ind n (%)	Comentarios	Bibliografía
Reino Unido	97	9 (9.2%)	36 (37%)	Metabólicas (22%) Acetaminofen (14%)	<i>JPGN 2005</i>
EEUU	548	5 (1%)	268 (49%)	Acetaminofen (12%)	<i>HepatoI 2008</i>
Chile	42	10 (37%)	12 (48%)	Autoinmune (11%)	Transp Proceed 2003
Latino-América	88	37 (43%)	47 (53%)	Mortalidad sin Tx 41%	Pediatr. Inf. Dis 2007
Turquía	12	3 (25%)	3 (25%)	Wilson (25%)	Trans Proceed 2007
India	55	13/27 (48%)		HBsAg 1/33 Anti HCV 1/10 Anti HEV 2/4	Indian Journal of Gastroenterology 2007
Pakistan	30	30 (100%)		Fallecen 11/30 (36.7%)	Pediatrics 2000

➤ **Criterio del King College:**

Criterio Mayor

RIN > 6,5

Criterios Menores (tres o mas)

Edad: <10 o >40 años

Etiología: Indeterminada; halotano; idiosincrasia a drogas

Encefalopatía > 1 semana del comienzo de la ictericia

RIN >3,5

Bilirrubina Sérica >17,5 m/dl

(O'Grady, et al., Gastroenterology 97:439-445,1989)

➤ **Criterio de Clichy:**

Coma o confusión

Factor V <20% (edad <30 años)

Factor V <30% (edad > 30 años)

(Burneau, et al., Hepatology 1991; 14: 49 A)



FULMINANT HEPATIC FAILURE: THE ARGENTINE EXPERIENCE OVER 10 YEARS IN FOUR LIVER TRANSPLANT CENTER

*Cervio, G.; Trentadue, J.; D'Agostino D.;
Luque C.; Saa G.; Sanchez C.;
Imventarza, O.; Debbag R.*

**Hospital Nacional de Pediatría “Prof. Dr. J.P. Garrahan”
Fundación Favaloro
Hospital Italiano de Buenos Aires
Hospital Universitario Austral**

RESULTADOS

11/1992-08/2006
Trasplante de Hígado de todas las etiologías
(n:814)

FHF EVALUADOS
(n:358)

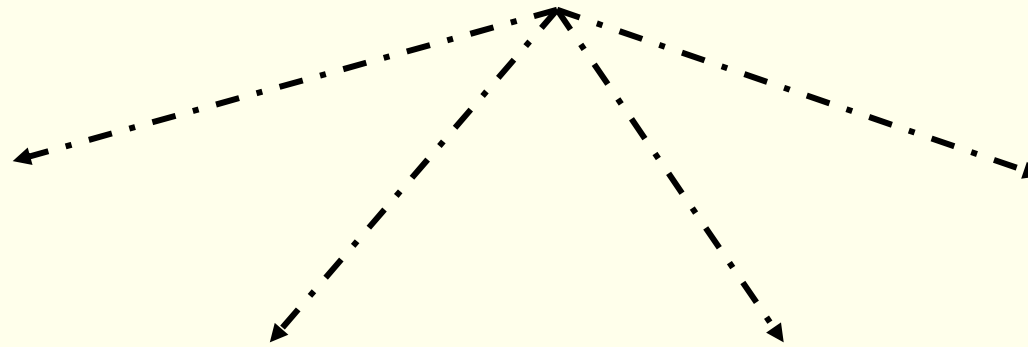
ETIOLOGIA

Hepatitis A
(n:206)

Autoinmune
(n:21)

Miscelaneas
(n:14)

Indeterminada
(n:117)



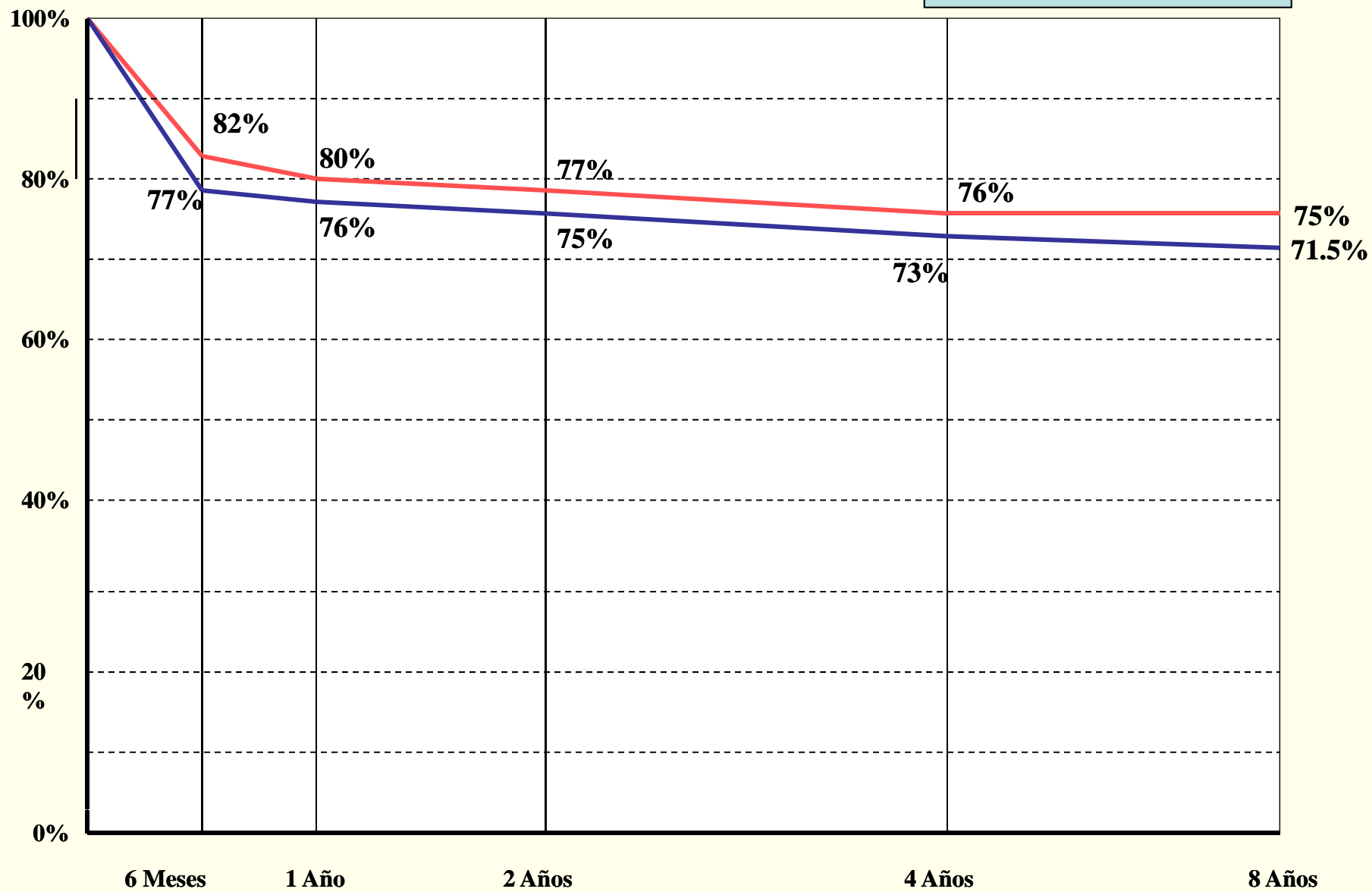
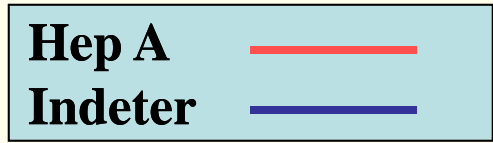
RESULTADOS (n:358)

	Hepatitis A (n:206)	Indeterminada (n:117)	Autoinmune (n:21)	Miscelaneas (n:14)
Edad(años)	5.5 a (r:1.7-12a)	5.7 a (r:0.6–14a)	5.0 a (r:1.4-10a)	5.2 a (r:0.3-16a)
Sexo	104F/102M	57F/60M	19F/2M	6F/8M

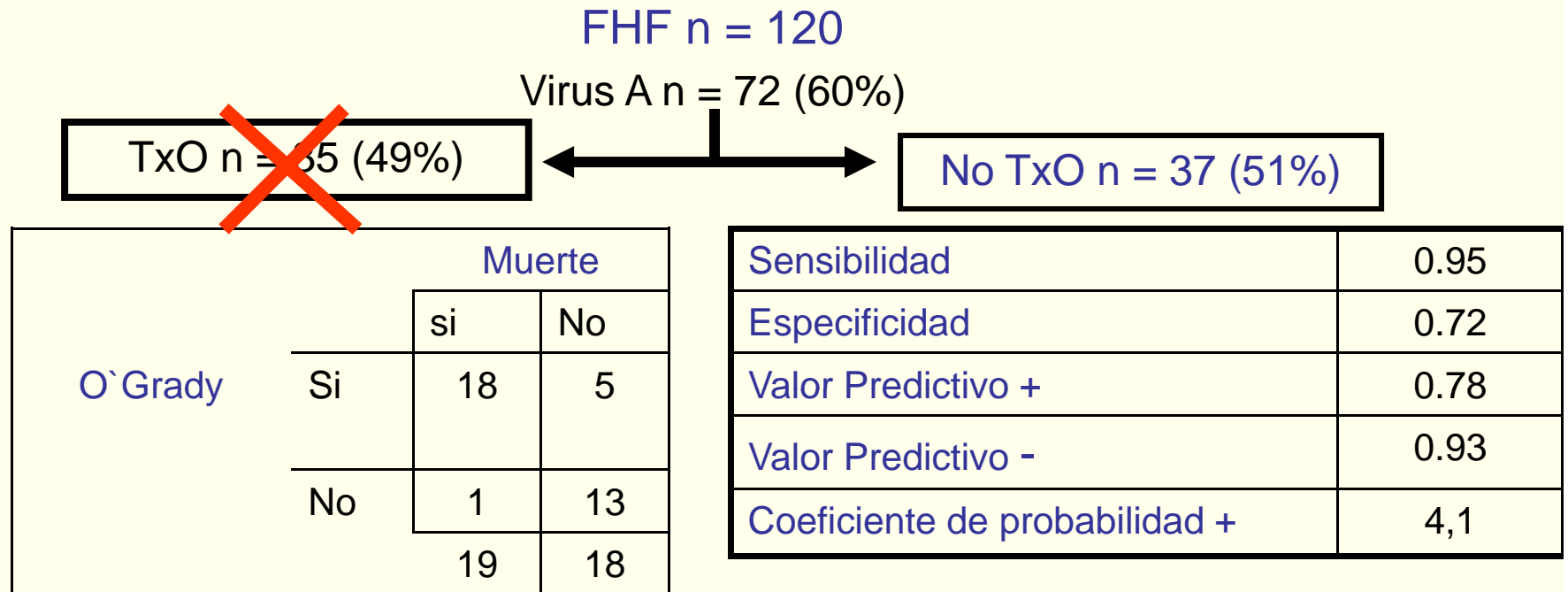
RESULTADOS (n:358)

	Hepatitis A (n:206)	Indeterminada (n:117)	Autoinmune (n:21)	Miscelaneas (n:14)
Recuperado (n:64)	40 (19.4%)	8 (7%)	14 (66%)	2 (16.6%)
Muerto sin TxH (n:67)	38 (18.44%)	25 (21 %)	1 (5%)	3 (20.8%)
Número de TxH (n:227)	128 (62.1%)	84 (71%)	6 (28%)	9 (62.5%)
Tipo de trasplante DVR (n:61)	Reducido:76 Entero:23 DVR:30	Reducido:44 Entero:15 DVR:25	Reducido:3 Entero:1 DVR:2	Reducido:3 Entero:2 DVR:4

SOBREVIDA ACTUARIAL



ARE O'GRADY CRITERIA A GOOD PREDICTOR TO DETERMINATE WHICH PATIENTS SHOULD BE TRANSPLANTED WITH FULMINANT HEPATIC FAILURE FOR HEPATITIS A VIRUS?



❖ La alta sensibilidad y el valor predictivo negativo elevado lo convierten en un buen test para screening

❖ El alto valor predictivo negativo fue muy útil para excluir aquellos pacientes que no requieren trasplante.

❖ Algunos pacientes con criterio de O`Grady + se recuperaron sin trasplante.

❖ Los pacientes con criterio positivo tuvieron 4 veces más riesgo de muerte

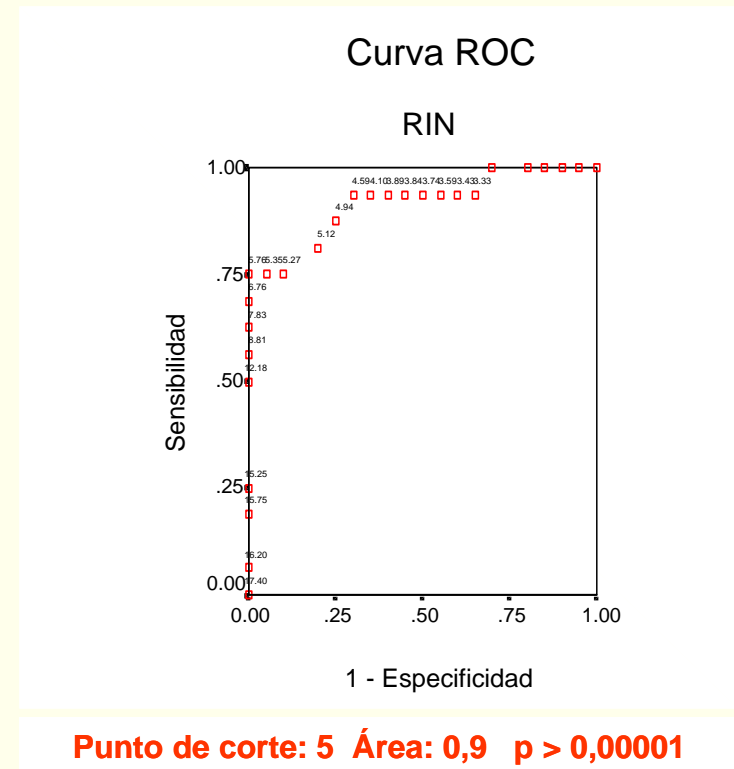
Imventarza O et al Liver Transplantation 6:2000

Validación de criterios pronósticos en la hepatitis fulminante por virus A en pediatría: ¿ Trasplantar o esperar?

Variables	Vivos	Muertos	p
Edad	3,3 a	3,4 a	ns
Bilirrubina	28 mg%	31 mg%	ns
Etiología (IgM A +)	7/7	15/15	ns
Intervalo Ictericia-encefalopatía	16 d	11 d	ns
RIN > 3,5	6/7	15/15	0,000

Criterios	Vivos	Muertos
RIN > 6,5	0	11
3 ó más	7	4

RIN en CP+ n = 22

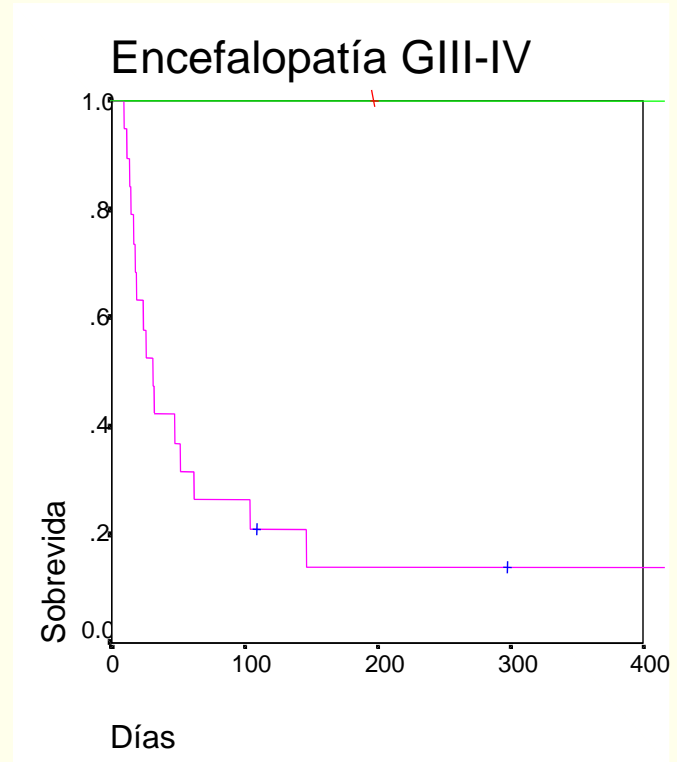


Validación de criterios pronósticos en la hepatitis fulminante por virus A en pediatría: ¿ Trasplantar o esperar?

Encefalopatía n = 22

Grado de encefalopatía	Muertos	Vivos
I-II	0	5
III-IV	15	2*

* Encefalopatía G III



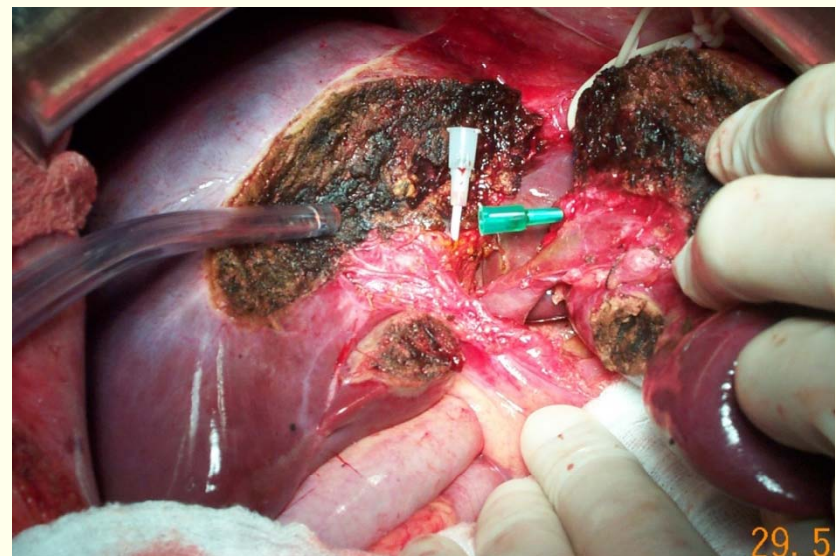
- La coagulopatía severa y la progresión de la encefalopatía a G IV resultaron factores pronósticos de mala evolución.

FULMINANT HEPATIC FAILURE: THE ARGENTINE EXPERIENCE OVER 10 YEARS IN FOUR LIVER TRANSPLANT CENTER

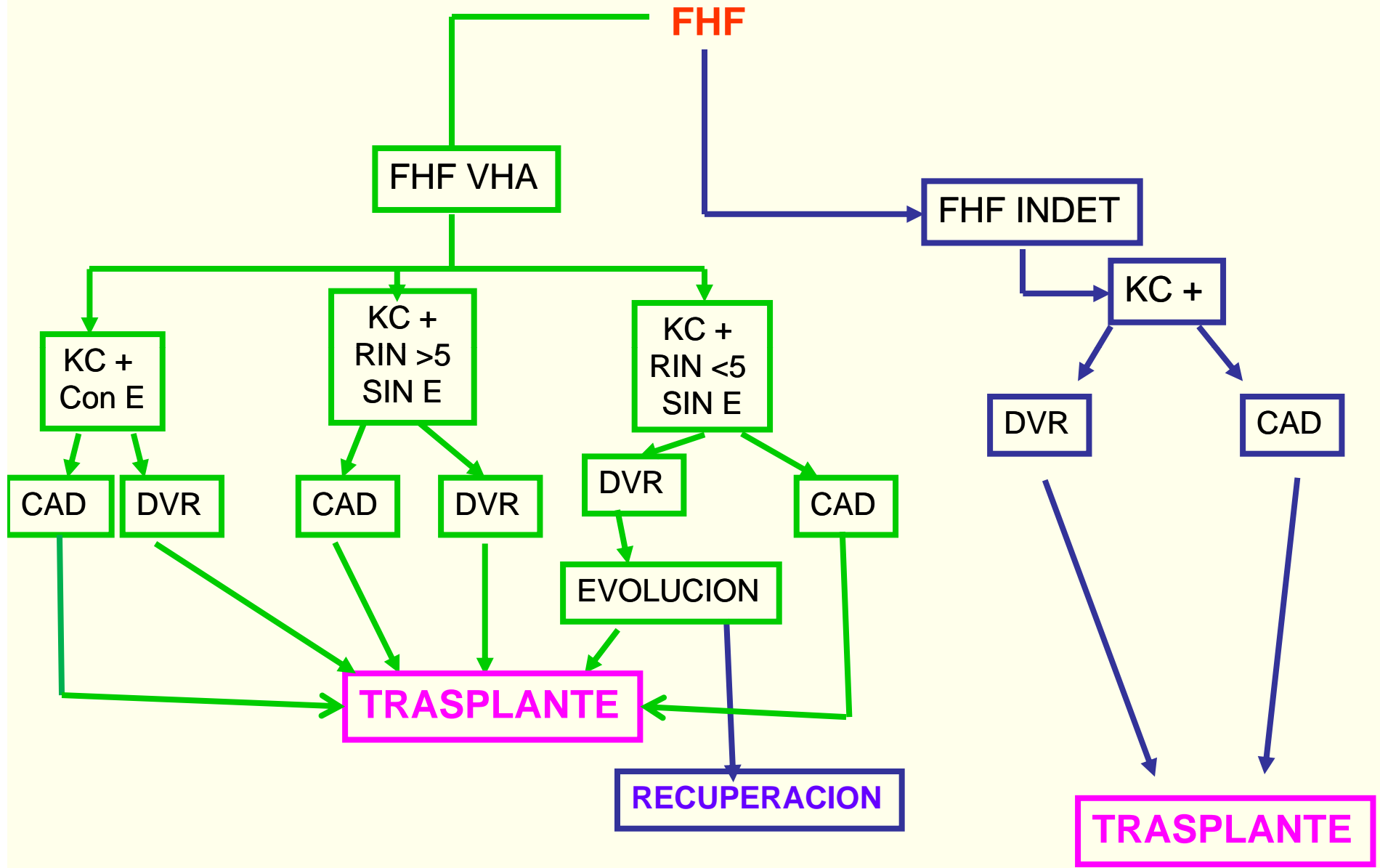
TIPO DE INJERTOS n = 244							APLICABILIDAD DVR				
	ENTERO	%	RED	%	SPLIT	%	DVR	%	n	%	
FF	10	13	13	25	2	4	26	51	26	63	41
HUA	3	14	6	27	0		13	59	13	28	46
HI	7	19	25	68	3	8	3	5	2	50	4
HG	32	24	70	52	13	10	19	14	19*	104*	18*
TOTAL	52	21	114	47	18	7	61	25	61	245	24

*Desde 2000

HOSPITAL GARRAHAN 1992 -2006 n = 205					
	PRE DVR		POST DVR		p
	n	%	n	%	
Tx	58	64	76	66	
Sobrevida	39/58	67	59/76	78	0.17
Aplicabilidad Tx	58/86	67	76/104	73	0.19
Muertes sin Tx	28	31	28	24	0.28
Recuperados	4	4	11	10	0.16
TOTAL	90		115		



ALGORITMO FHF HOSPITAL GARRAHAN



Impact of Hepatitis A (HA) Universal Immunization (UI) Program on the Incidence of Fulminant Hepatic Failure (FHF) and Liver Transplant (LT) in Argentina

Authors: G. Cervio (1), J. Trentadue(2), D. D'Agostino(3), C. Luque(4), J. Armoni(5), R. Debbag(5)

- 1) Unidad Transplante Hepatico, Hospital Garrahan; Buenos Aires, Argentina
- 2) Unidad Terapia Intensiva, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina
- 3) Unidad Gastroenterología, Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina
- 4) Unidad Transplante Hepático, Hospital Austral, Buenos Aires, Argentina
- 5) Sanofi pasteur, Argentina

49th ICAAC, September 12-15, 2009
San Francisco

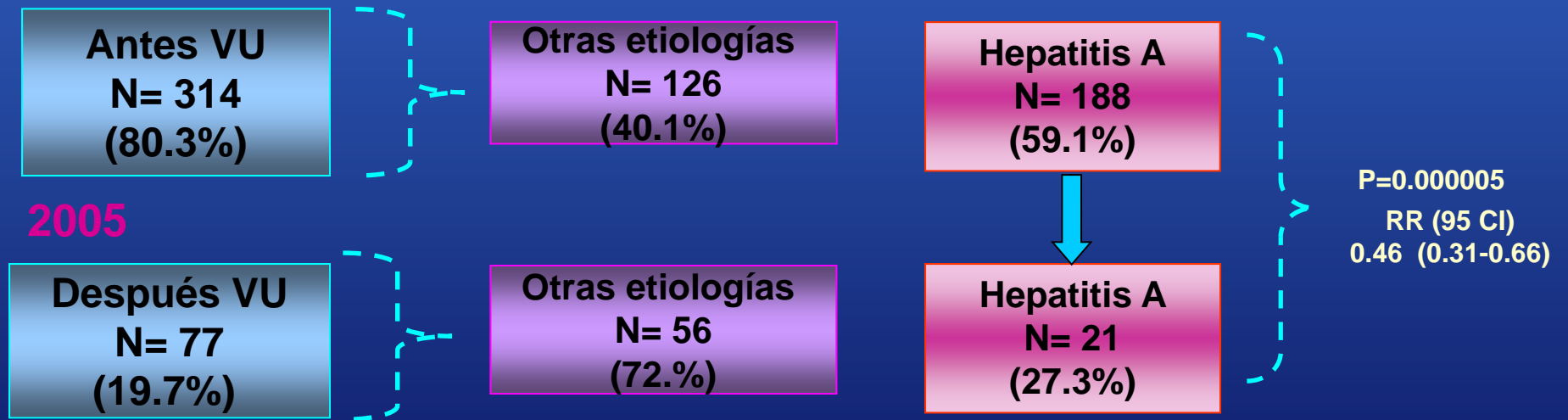
Material y Método

Metodo:

- Estudio analítico, retrospectivo, multicéntrico realizado en 4 centros de trasplante:
 - Centros de Trasplante:
 - Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Garrahan
 - Unidad de Terapia Intensiva, Fundación Favaloro
 - Unidad de Gastroenterología, Hospital Italiano
 - Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Austral
- La infección por VHA fue identificada con IgM anti VHA. Se definió FHF siguiendo los criterios del PALFS. Los criterios del King College se utilizaron para incluir pacientes en lista de espera de LTx. Para medir la severidad de la enfermedad hepática se utilizó PELD (Pediatric End Stage Liver Disease).
- Período de Estudio:
 - Antes VU: Enero 1993-Julio 2005
 - Después VU : Julio 2005-Diciembre 2008
- Criterios de inclusión:
 - FHF de acuerdo a la definición del PALFS.
 - Edad del paciente entre 3 meses y 18 años

Resultados

Enero 1993 - Diciembre 2008
FHF admitidos: N= 391



Resultados

Enero 1993 - Diciembre 2008
N= 391

Otras Etiologías
N= 182
(46.6%)

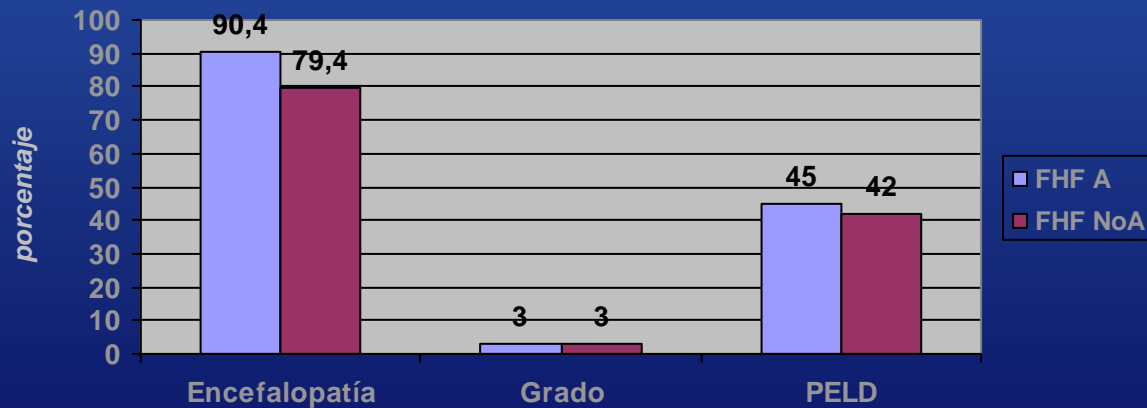
Hepatitis A
N= 209
(53.4%)

LT
N= 131
(62.6%)

Recuperados
N= 40
(19.2%)

Muertos en LE
N= 38
(18,2%)

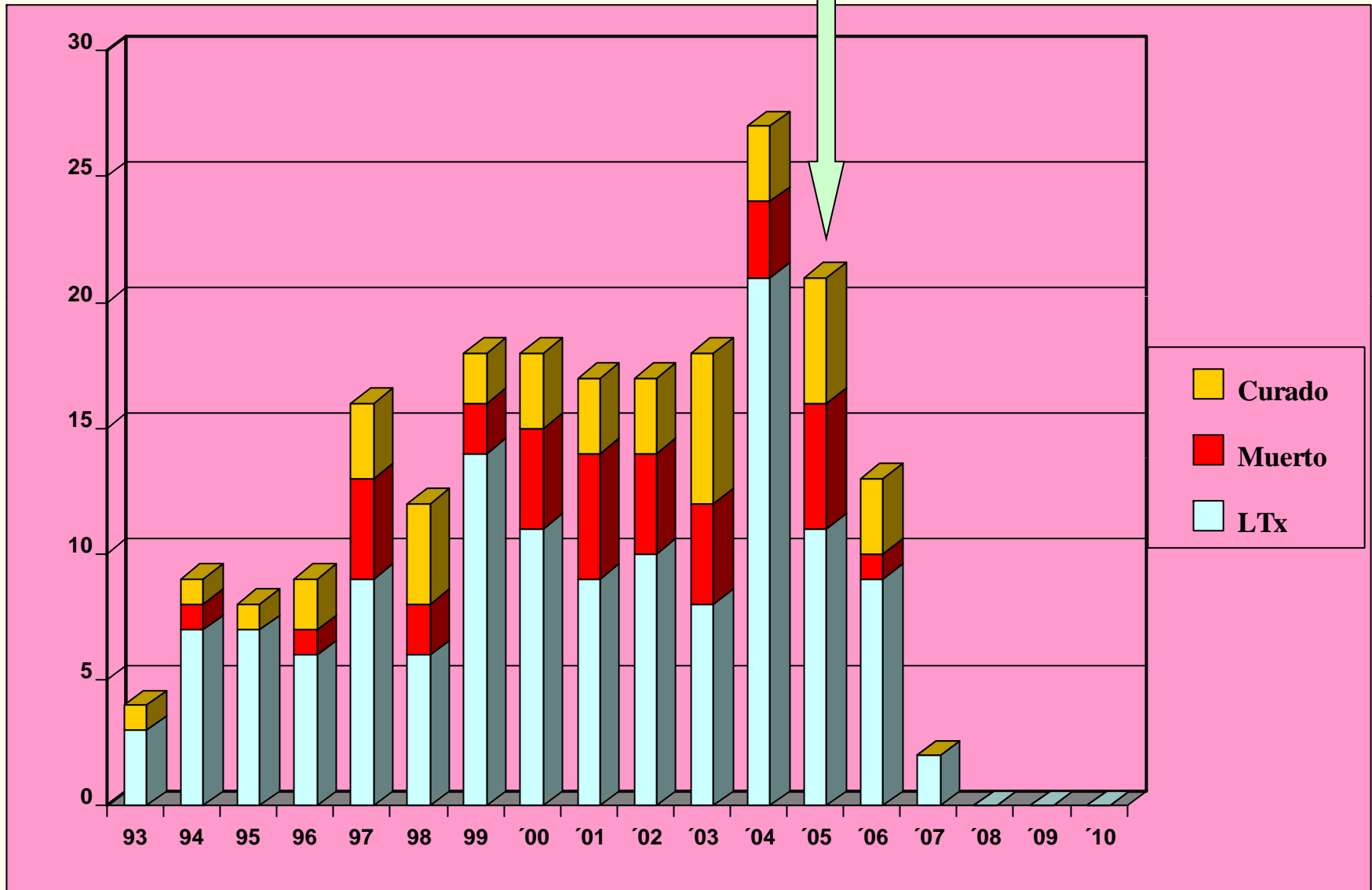
Incidencia y severidad de los pacientes con FHF



*

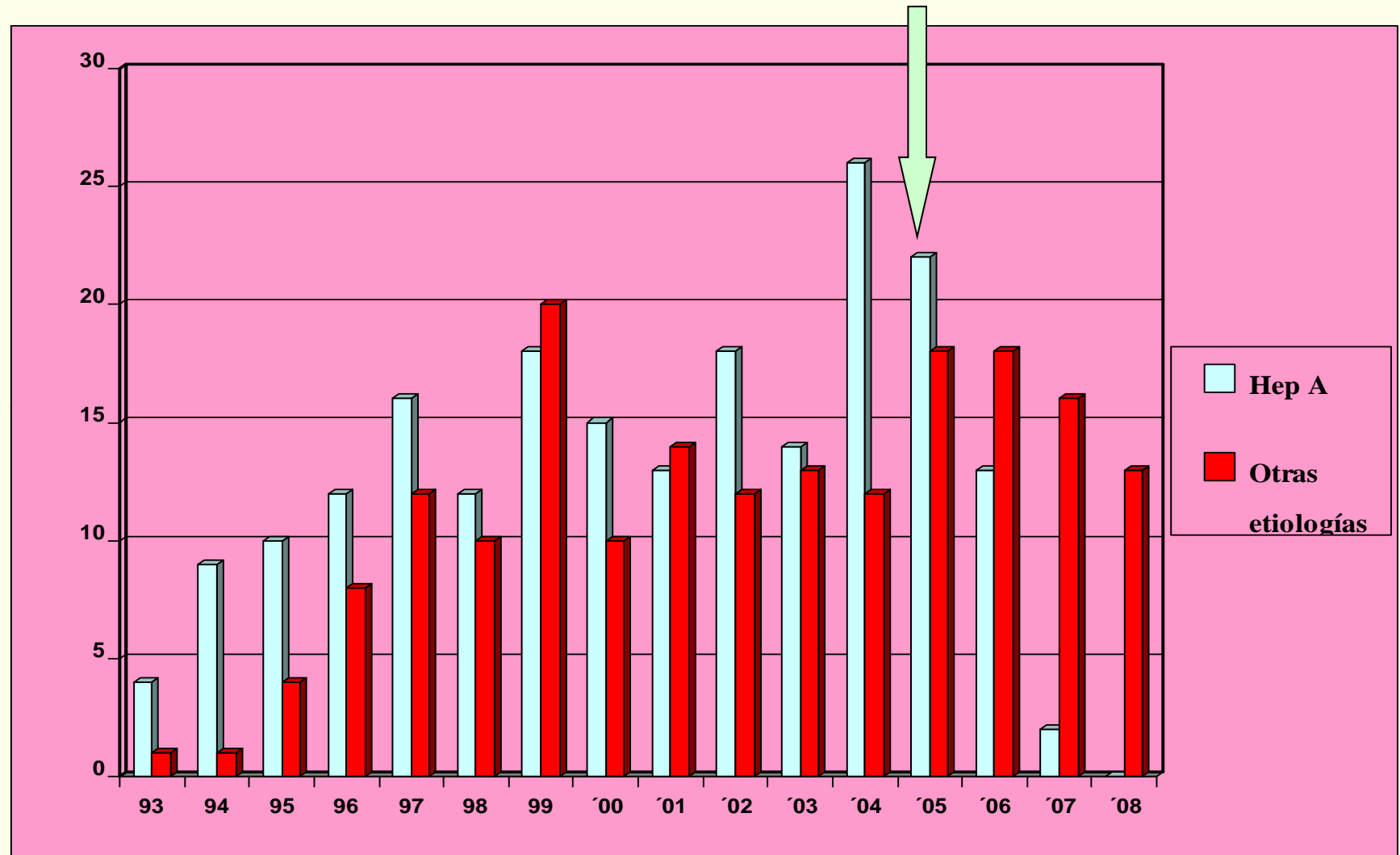
CRONOLOGIA DE LA FHF POR VIRUS A

VACUNACION



CRONOLOGIA DE LA FHF POR VIRUS A

VACUNACION



**Desde Marzo de 2007 no se identificaron nuevos casos de FHF a causa de VHA.
En el mismo período 28 casos se internaron con FHF por otras etiologías.**

¿PORQUE HAY TANTA FALLA HEPÁTICA FULMINANTE A VIRUS A EN LA ARGENTINA?

“...no son idénticos la secuencia del VHA en los pacientes con FHF con un grupo control de virus con hepatitis aguda. Estos resultados sugieren que factores virales en el genotipo HAV puede estar envuelto en la severidad de la enfermedad.”

Molecular Characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. María Silvina Munne y col. Liver International 2007:47-53.

En Argentina la prevalencia de AC HAV en 3699 niños fue de 52% (r:81%-30%)

Gonzalez J. Acta Gastroenterológica Latin. 1997;27:331-4

“...hepatitis aguda en 4226 niños en un período de 18 años el 92% de los casos se debió al HAV” ***Ramonet M. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.2000;31:453***



GRACIAS y BUENA SUERTE

