

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

La Insuficiencia Hepática Aguda Grave (IHAG), llamada también hepatitis fulminante, fallo hepático agudo, o fallo hepático fulminante.

Definición: Es un síndrome clínico resultante del rápido desarrollo de disfunción hepatocelular grave. Puede ocurrir en personas sin ninguna enfermedad hepática preexistente o como consecuencia de una descompensación aguda de una hepatopatía crónica. (1)

Definición: La ausencia previa de enfermedad hepática, y la aparición, en menos de 8 semanas, de signos de insuficiencia hepatocelular grave expresada por una notable disminución de la protrombina y por la presencia de signos de encefalopatía hepática. El intervalo entre el inicio de los signos de enfermedad hepática (ictericia) y la aparición de encefalopatía constituye un dato de claro valor pronóstico. (2)

La clasificación de O'Grady, basada en el intervalo de tiempo transcurrido entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática, permite definir el pronóstico de los pacientes (tabla 1). La mortalidad por FHF supera el 60% sin trasplante hepático. (1)

<i>TABLA 1. Clasificación del fallo hepático fulminante (1)</i>			
	Hiperagudo	Agudo	Subagudo
<i>Intervalo transcurrido entre la ictericia y la encefalopatía (días) (semanas)</i>	0-7 0-1	8-28 1-4	29-84 4-12
<i>Supervivencia (%) sin trasplante hepático</i>	36	7	14
<i>Gravedad de la coagulopatía</i>	+++	++	+
<i>Gravedad de la ictericia</i>	+	++	+++
<i>Grado de hipertensión intracraneal</i>	++	++	+/-
<i>Etiología más frecuente</i>	Paracetamol Hepatitis A Hepatitis E Isquemia Hígado de shock	Hepatitis B Fármacos	Otros fármacos distintos del paracetamol
<i>+++ , gravedad alta; ++, gravedad moderada; +, gravedad leve; +/-, presente o ausente.</i>			

Etiología del fallo hepático fulminante

La etiología del FHF puede identificarse en el 60-80% de los casos. En nuestro medio, la causa más frecuente son las infecciones víricas, sobre todo por virus de la hepatitis B (VHB), seguida de fármacos y tóxicos. (1)

CUADRO 1. Etiología del fallo hepático fulminante

I Infecciosa

1. Hepatitis víricas:

(a) Hepatitis aguda A, B, C, E, G

(b) Reactivación de VHB en hepatitis crónica B

(c) Hepatitis por virus delta, coinfección o superinfección

(d) Otros virus: Epstein-Barr, CMV, herpes simple, influenza B, adenovirus; paramovirus; flavivirus; fiebre hemorrágica (Lassa, Ébola)

2. Infecciones bacterianas: *Coxiella burnetti*

II Fármacos

1. Paracetamol

2. Anestésicos halogenados: halotano, enflurano, isoflurano

3. Antimicrobianos: isoniazida, rifampicina, tetraciclina, cotrimoxazol, pirimetamina, dapsona, eritromicina...

4. Anticonvulsivos: hidantoínas, fenotiacina, ácido valproico

5. Psicótropos: IMAO, antidepresivos tricíclicos

6. Antirreumáticos: sales de oro, AINES

7. Otros: labetalol, amiodarona, metildopa, alopurinol, interferon a, disulfiram, propiltiouracilo, lovastatina, ciclofosfamida

III Tóxicos

1. *Amanita phalloides*

2. Ginseng

3. Mahuang

4. Raíces de *Atractylis gummifera* L.

5. Disolventes industriales por inhalación o ingesta: tetracloruro de carbono, tricloroetileno, 2-nitropropano monoclorobenceno

6. Solventes orgánicos

7. Fósforo amarillo
8. Alimentos de contienen aflatoxina
9. Alcohol
10. Metilendroximetanfetamina (éxtasis)
11. Toxinas bacterianas: b. cereus, cyanobacter
12. Picadura de anémona de mar

IV Isquémicas y vasculares

1. Oclusión vascular hepática: trombosis arteria hepática, trombosis portal, enfermedad venooclusiva hepática, síndrome de Budd-Chiari.
2. Shock cardiogénico
3. Insuficiencia cardíaca
4. Taponamiento cardíaco.
5. Shock séptico.
6. Golpe de calor

V Metabólicas

1. Enfermedad de Wilson
2. Hígado agudo graso del embarazo (3er trimestre de gestación).
3. Síndrome de HELLP
4. Síndrome de REYE.
5. Derivación yeyuno-ileal
6. Metabolopatías: galactosemia, tirosinemia, intolerancia hereditaria a la fructosa.

VI Miscelánea

1. Hepatitis crónica autoinmunitaria
2. Irradiación hepática.
3. Hepatectomía parcial.
4. Hipertermia.
5. Fallo hepático primario del injerto hepático
6. Infiltración neoplásica masiva del hígado: carcinoma de mama; melanoma; leucemia; linfoma...

VII Desconocida

Cuadro clínico

Es muy importante realizar una anamnesis exhaustiva, al paciente y/o a sus familiares, en busca de posibles datos que orienten hacia la posible causa, como adicción a drogas por vía parenteral o conductas sexuales de riesgo, ingesta de fármacos, en especial aquellos que se han iniciado recientemente, y de otras sustancias como drogas (cocaína, éxtasis) o plantas supuestamente medicinales. La exploración física detectará los signos de EH en sus diferentes grados, ictericia más o menos intensa, y signos específicos de cada causa, si existen. (3)

Las manifestaciones clínicas del FHF, independientemente de su etiología, son muy similares. Generalmente, el comienzo clínico suele ser insidioso, con síntomas inespecíficos (malestar general, astenia, náuseas, vómitos, anorexia, fiebre, dolor abdominal, etc.) en individuos previamente sanos. Posteriormente, aparece ictericia, coluria y más tarde encefalopatía hepática, cuya intensidad depende de la gravedad del cuadro (tabla 2). El 50% de los pacientes presentan ascitis y edemas periféricos. A medida que progresa la enfermedad, pueden aparecer diferentes complicaciones como consecuencia de la disfunción hepatocelular: edema cerebral, hipertensión intracraneal, coma, coagulopatía y trombopenia graves, y hemorragia digestiva. El desarrollo de fallo multiorgánico es frecuente. (1)

TABLA 2. Clasificación de la encefalopatía hepática (West Haven)

Grado de EH	Alteraciones mentales	Alteraciones neuromusculares	Electroencefalograma
I	Euforia/ depresión Confusión ligera fluctuante Bradipsiquia Alteración del ritmo vigilia-sueño.	Asterixis discreta	Baja frecuencia
II	Somnolencia Desorientación Conducta inadecuada Capacidad de mantener control de esfínteres.	Asterixis evidente	Ritmo lento Actividad theta
III	Gran desorientación Confusión/estupor Lenguaje incoherente Obedece órdenes sencillas.	Asterixis presente Hiperreflexia	Actividad theta Ondas trifásicas
IV	Coma.	Asterixis ausente Hipertonía muscular Babinsky bilateral	Ondas delta

Diagnóstico del síndrome

El diagnóstico etiológico de la IHAG se basa en los datos que proporciona la anamnesis y la exploración física y en la determinación de marcadores de infección aguda por virus hepatotropos, determinaciones toxicológicas (p. ej.: paracetamol en sangre, amatoxinas en orina) y otros estudios analíticos (autoanticuerpos, metabolismo del cobre). En ocasiones, la biopsia hepática puede ser de valiosa ayuda cuando las investigaciones anteriores no han sido concluyentes. (2)

El diagnóstico de IHAG se basa en la presencia de cualquier grado de encefalopatía hepática (EH), asociada a una tasa de protrombina baja (inferior al 40%), en ausencia de una enfermedad hepática crónica. En algunos países, para su definición se usa el factor V en lugar de la protrombina. El intervalo entre la aparición de los primeros signos de hepatopatía (ictericia) y la EH permite distinguir entre diversos cursos clínicos: fulminante y subfulminante (menor o mayor de 15 días), o hiperagudo, agudo y subagudo (tiempo ictericia- EH inferior a una semana, entre 1-4 y más de 4, respectivamente). (3)

Diagnóstico de las complicaciones extrahepáticas

Además de la presencia de EH y el desarrollo de edema cerebral e hipertensión endocraneana y de la facilidad para hemorragias por la ausencia de síntesis hepática de factores de la coagulación, en la IHAG aparecen con elevada frecuencia alteraciones extrahepáticas atribuibles al cese de la síntesis de proteínas, la disfunción del sistema inmune y/o el aclaramiento reducido de toxinas endógenas. Las más importantes por su gravedad y frecuencia son:

Insuficiencia renal. Causada por alteraciones similares a las del síndrome hepatorenal de la cirrosis, a lesión orgánica (fármacos y/o hipoperfusión renal por hipotensión arterial) o a la misma causa tóxica que provoca la lesión hepática. En la IHAG, las cifras de urea o BUN no reflejan el grado de insuficiencia renal, puesto que su síntesis hepática está disminuida. Es muy importante un control estricto de la diuresis, con sondaje vesical en casos de EH avanzada.

Infecciones bacterianas y fúngicas. Frecuentes en todo paciente crítico, en la IHAG su incidencia es todavía mayor por la presencia de alteraciones específicas como disfunción leucocitaria, disminución del complemento sérico y/o deficiente función kupfferiana. Pueden observarse en diferentes niveles: urinarias, respiratorias en forma de neumonías que pueden cursar con insuficiencia respiratoria grave, sepsis sin foco, con o sin signos de shock séptico e incluso peritonitis bacteriana espontánea en los

casos subagudos que pueden cursar con ascitis. Es frecuente la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, a veces sin signos de infección.

Estado circulatorio hiperdinámico, con gasto cardíaco elevado y resistencias vasculares sistémicas disminuidas e hipotensión arterial, similar al que se observa en la cirrosis avanzada y posiblemente debido a similares mecanismos. La sepsis puede jugar un papel adicional.

Alteraciones metabólicas. Es frecuente la presencia inicial de alcalosis respiratoria (excepto en casos debidos a paracetamol, en los que la acidosis metabólica es la regla). Puede detectarse hipofosforemia e hiponatremia, causadas por la administración de soluciones hipotónicas, que puede agravar el edema cerebral. La hipoglucemia es debida a las escasas reservas de glucógeno del hígado, la casi nula capacidad de gluconeogénesis y, probablemente, un déficit de degradación hepática de la insulina circulante. En pacientes con EH avanzada puede pasar desapercibida.

Otros. Cabe citar insuficiencia suprarrenal relativa, pancreatitis aguda (hallazgo necrópsico frecuente) o anemia aplásica.

En función del curso clínico, la incidencia de una u otra complicación puede variar. Así, el edema cerebral/hipertensión endocraneana es frecuente en los casos fulminantes/hiperagudos, con enclavamiento amigdalario y muerte del paciente, mientras que es raro en los subfulminantes/subagudos; en estos es más común la presencia de sepsis, insuficiencia renal y fracaso multiorgánico.

(3)

Pronóstico

La mortalidad sin trasplante hepático urgente (THU) es muy variable de unas series a otras, fundamentalmente según la etiología. Otros factores predictivos de mortalidad son el curso clínico (mejor pronóstico cuanto menor es el intervalo ictericia-EH), la edad (peor por debajo de 10 años y por encima de 40), el grado máximo de EH alcanzado o el desarrollo de ciertas complicaciones extrahepáticas (sepsis, insuficiencia renal). Se han detectado algunos biomarcadores predictivos de mortalidad como el fósforo sérico en casos de IHAG por paracetamol. La gran mayoría de los pacientes que sobreviven a un cuadro de IHAG suelen recuperar rápidamente una estructura y función hepática normales. Esta (la reversibilidad total del cuadro) es otra característica de este síndrome. (3)

Tratamiento etiológico

La precocidad del tratamiento etiológico es fundamental. En los próximos capítulos que describen las enfermedades hepáticas capaces de causar una IHAG se comentan más ampliamente las medidas terapéuticas específicas de cada una de ellas: N-acetilcisteína (paracetamol), glucocorticoides (hepatitis autoinmune), d-penicilamina (enfermedad de Wilson), interrupción del embarazo (esteatosis del embarazo), antídotos específicos (A. phalloides), aciclovir (herpes), antivirales contra el virus B (lamivudina y otros). (3)

El FHF presenta un elevado riesgo de complicaciones graves. Constituye una emergencia médica porque los pacientes pueden deteriorarse rápidamente y de manera imprevisible. Los pacientes con FHF deberían ser trasladados a un centro con programa de trasplante hepático.

En una fase inicial, deben llevarse a cabo las medidas de monitorización y tratamiento habituales en los pacientes críticos, de acuerdo con el grado de gravedad. El tratamiento definitivo del FHF depende de la recuperación espontánea de la función hepática o del trasplante hepático urgente. (1)

Tratamiento de las complicaciones extrahepáticas

Encefalopatía hepática

Es la complicación más frecuente en el FHF. No se ha demostrado la utilidad de las medidas clásicas (lactulosa, antibióticos orales, etc.) destinadas a prevenir o tratar la encefalopatía en estos pacientes.

Edema cerebral

Aparece en el 75-80% de los pacientes en FHF con encefalopatía hepática de grado IV, y es la causa principal de muerte por hipertensión craneal. Su prevención y tratamiento constituye uno de los principales objetivos en el FHF. En muchas ocasiones, el seguimiento clínico de este tipo de pacientes es poco valorable porque los síntomas clásicos que reflejan hipertensión craneal (incluidas las alteraciones pupilares) pueden estar ausentes o detectarse tardíamente. La ausencia de signos radiológicos que indican edema cerebral no es tampoco sinónimo de cifras normales de presión intracraneal (PIC). La realización del Doppler transcraneal por un experto puede aportar información de gran utilidad sobre la hemodinámica cerebral y permitir tomar decisiones terapéuticas, pero no cuantifica la PIC. La monitorización invasiva de la PIC debe realizarse asumiendo el riesgo/beneficio del procedimiento: debería realizarse de rutina en pacientes con FHF y encefalopatía hepática de grado

III o IV. El sensor epidural es el método menos invasivo y el que produce menos complicaciones durante el procedimiento. Los objetivos del tratamiento son mantener valores de PIC inferiores a 18-20 mmHg y de presión de perfusión cerebral (PPC) superiores a 50 mmHg. Para ello es necesario adoptar las medidas de neuromonitorización y neuroprotección habituales. (1)

Muchos centros utilizan un sensor de presión intracraneal (PIC) para la monitorización de la hipertensión endocraneana. Su uso permite estimar la presión de perfusión cerebral (presión arterial media menos PIC), que debe intentar mantenerse por encima de 50-60 mm Hg. Si la PIC supera los 15-20 mm Hg de forma persistente o la presión de perfusión cerebral es inferior a la cifra mencionada, administrar manitol al 20% en pulso (0,5-1 g/kg de peso en 15 min). No se usará manitol si existe insuficiencia renal. La hiperventilación mecánica (PaCO₂ entre 30-35 mm Hg) puede ser una medida transitoria eficaz. Se ha usado también indometacina, soluciones hipertónicas de sodio y barbitúricos, a dosis similares a las usadas en el tratamiento del traumatismo craneoencefálico. Más recientemente la inducción de hipotermia moderada (33 °C-34 °C) parece ser el tratamiento más útil de esta complicación cuando aparece; no debe usarse como medida profiláctica. Estas incluyen controlar la agitación, evitar estímulos nociceptivos, mantener el cabezal de la cama incorporado unos 30 °C y evitar hiperhidratación/hiponatremia. (3)

Insuficiencia renal

El fallo renal agudo (FRA) aparece en el 30-50% de FHF y se incrementa hasta el 75% en FHF secundario a paracetamol. Puede tener características funcionales o corresponder a una necrosis tubular aguda. La presencia de FRA empeora el pronóstico y dificulta el manejo clínico. El objetivo del tratamiento del FRA es mantener la perfusión renal adecuada evitando hipovolemia, hipotensión y fármacos potencialmente nefrotóxicos (aminoglucósidos, glucopéptidos, contrastes yodados, etc.). Puede requerir diuréticos de asa a dosis elevadas, y si evoluciona a FRA oligoanúrico están indicadas precozmente las técnicas continuas de reemplazo renal. (1)

Alteraciones de la hemostasia

En el FHF puede producirse coagulopatía grave como consecuencia de la disminución de la síntesis hepática de factores de coagulación (VII, IX, X, V, II y I), proteasas inhibitoras de la coagulación (proteínas C y S y antitrombina III) y de vitamina K. Asimismo, aumenta la fibrinólisis y la predisposición a desarrollar CI secundaria al propio FHF. Además, la trombopenia y trombopatía por afectación de la agregación y adhesión plaquetarias favorece la prolongación del tiempo de

hemorragia. Presentan mayor predisposición a sangrado activo, principalmente hemorragia digestiva alta. Un 5% del sangrado digestivo es grave, y las complicaciones hemorrágicas cerebrales son excepcionales. Es aconsejable realizar profilaxis de úlceras de estrés, administrar vitamina K y corregir la coagulopatía con el empleo de plasma y plaquetas en caso de que sea necesario. En algunos pacientes, la utilización de factor Vila recombinante se asocia con mayor control del sangrado. (1)

La más habitual es la digestiva por lesiones agudas de la mucosa gástrica. Por ello es adecuado iniciar inhibidores de la bomba de protones (20-40 mg/día, por vía oral o por sonda gástrica) o sucralfato (1 g/6 h por las mismas vías). No debe administrarse plasma fresco o factores de la coagulación de forma profiláctica; su uso debe restringirse ante hemorragias evidentes o antes de proceder a maniobras invasivas (p. ej., colocación de un sensor de PIC). (3)

Complicaciones respiratorias

La intubación orotraqueal (IOT) y la conexión a ventilación mecánica están indicadas en pacientes que presenten encefalopatía hepática de grado III-IV (para aislar la vía aérea), alteraciones de la oxigenación (de cualquier etiología) o hipoventilación. En un 30% de pacientes con FHF puede desarrollarse síndrome de distrés respiratorio agudo, edema pulmonar e infección respiratoria. (1)

Alteraciones hemodinámicas

Los pacientes con FHF presentan una situación hiperdinámica. La monitorización hemodinámica está indicada para guiar el aporte hídrico y ajustar el apoyo con fármacos vasoactivos. (1)

En caso de inestabilidad hemodinámica o shock constituido debe valorarse la colocación de un catéter en arteria pulmonar para monitorizar el gasto cardíaco y las resistencias periféricas, administrar expansores de la volemia según los datos mencionados y/o fármacos vasoactivos (noradrenalina, dopamina) en perfusión continua y a dosis adecuada a la respuesta hemodinámica. En casos refractarios se ensayará la administración de hidrocortisona (50 mg/6 h I.V.) para corregir una posible insuficiencia suprarrenal relativa. (3)

La N-acetilcisteína podría mejorar la microcirculación en la IHAG. (2)

Alteraciones metabólicas y del equilibrio ácido-base

La hipoglucemia ocurre en más del 40% de los FHF (administración de glucosa hipertónica I.V.). Se debe tomar glucometría horaria y debe administrarse glucosa por vía intravenosa para mantener cifras de glucemia superiores a 75 mg/dl. En estadios precoces del FHF, la alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación es la alteración más frecuente, salvo en los FHF secundarios a sobredosis por paracetamol, en los que la acidosis metabólica constituye un factor de mal pronóstico. Sin embargo, en estadios avanzados la acidosis láctica es un factor de mal pronóstico. Es importante corregir precozmente cualquier factor que desencadene o agrave la acidosis metabólica. Las alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hiponatremia, hipofosfatemia y alteraciones del calcio) son muy frecuentes y de origen multifactorial. (1)

Soporte nutricional

Debido al estado hipercatabólico de los pacientes con FHF, el soporte nutricional es fundamental. A pesar de las ventajas de la nutrición enteral, es frecuente que deba recurrirse a la nutrición parenteral, debido a la probable indicación de cirugía para trasplante hepático urgente. (1)

Complicaciones infecciosas

Las alteraciones en el sistema inmunológico y la necesidad de múltiples dispositivos invasivos aumentan el riesgo de infección y sepsis. Los cuadros infecciosos pueden cursar de forma silente y se asocian con una mortalidad del 25%. La prevalencia de las infecciones bacterianas es del 80%. Debido a la elevada morbimortalidad de las infecciones en el FHF, es importante realizar vigilancia clínica activa de infección y seguimiento microbiológico periódico. Se recomienda asociar tratamiento antifúngico empírico precoz a partir de la segunda semana de ingreso. (1)

En muchos centros se realizan cultivos de rutina diarios de sangre y otros líquidos biológicos. En caso de ser positivos, o en las circunstancias mencionadas con anterioridad, debe iniciarse antibioterapia sistémica, con evitación de antibióticos nefrotóxicos, a la espera del resultado de los cultivos y el antibiograma. Una buena opción son las cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima 1-2 g/8 h, o ceftriaxona 1-2 g/día). Se añadirán antifúngicos (fluconazol 200 mg/12 h) en especial si el cuadro de IHAG persiste durante más de una semana. (3)

Trasplante hepático urgente

A pesar de todas las medidas terapéuticas descritas, la mortalidad de la IHAG era muy elevada, superior al 80% en nuestro medio. La introducción del THU (trasplante hepático urgente) supuso un cambio muy notable en este sentido, con supervivencias que rebasan el 70% al año. No todos los pacientes con IHAG deben someterse a trasplante; en este sentido existen tres situaciones distintas:

- Pacientes con elevadas posibilidades de supervivencia sin trasplante, es decir, aquellos que no cumplen los criterios de THU (Cuadro 2). Un trasplante innecesario gasta un órgano, útil para otro paciente, y provoca una nueva patología en el receptor (por los inmunodepresores).
- Pacientes con indicación de THU pero en los que existen contraindicaciones para el mismo, que pueden depender de la causa (p. ej., infiltración neoplásica), de la presencia de otras enfermedades orgánicas previas o de la aparición durante la espera de complicaciones extrahepáticas con pronóstico muy grave como sepsis con shock, hipertensión endocraneana incontrolable o situación de fallo multiorgánico. En estos casos, la mortalidad es superior al 90%-95%.
- Pacientes que cumplen criterios de THU, no tienen contraindicaciones para el mismo y reciben trasplante. La supervivencia de este grupo es superior al 70% al año en la mayoría de las series.

Cuadro 2. Contraindicaciones del trasplante hepático en el fallo hepático fulminante

1. Situación séptica no controlada
2. Fallo multiorgánico
3. Lesión cerebral irreversible
4. Patología cardiopulmonar avanzada
5. Neoplasias extrahepáticas
6. Enfermedad psiquiátrica grave
7. Enfermedad neurológica grave

El trasplante auxiliar exige la resección parcial del hígado afecto por la IHAG y su sustitución por una porción de hígado donante. Técnicamente es complejo, pero evita la inmunodepresión de por vida, puesto que esta puede suspenderse cuando el hígado nativo recupera su función. (3)

Tratamiento instrumental: técnicas de depuración hepática

En la actualidad se han desarrollado tres tipos de terapia con asistencia hepática extracorpórea: las terapias sustitutivas hepáticas biológicas de síntesis, los sistemas artificiales no biológicos y los sistemas híbridos (tabla 3). El sistema de soporte hepático artificial MARS® reúne actualmente las características que permiten la depuración de toxinas minimizando los inconvenientes y dificultades previas de otros sistemas. Puede utilizarse con eficacia como puente hacia el trasplante hepático. (1)

TABLA 3. Sistemas de soporte hepático		
Biológicos	No biológicos	Híbridos
ELAD Hígado dispositivo de asistencia extracorpórea	MARS Sistema de recirculación adsorbente molecular	Hepat-Assist
BLSS Sistema de Soporte de hígado bioartificial	PSA Prometeo La separación de plasma fraccionado y sistema de adsorción	TECLA-SALAS Sistema artificial de Soporte de hígado TECA-híbrido
RFB Flujo Radial biorreactor	SPAD Una sola pasada diálisis de albúmina	MELS Soporte modular extracorpórea hepática
AMC-BAL hígado bioartificial	SEPET Terapia de filtración de plasma selectiva	

BIBLIOGRAFIA

1. J.C. Montejo A. García de Lorenzo P. Marco C. Ortiz “Manual de medicina intensiva” (2013) 4ta. Edición, Elsevier España, S.L, Capitulo 7.4, pag.252.
2. Miguel A. Montoro Huguet y Juan Carlos García Pagán “Gastroenterología y Hepatología” Problemas comunes en la práctica clínica. (2012) Coordinación editorial: Jarpyo Editores, S.A. Capitulo 52, pag.776.
3. P. Farreras Valentí y C. Rozman “Medicina Interna, Enfermedades Del Aparato Digestivo Gastroenterología y hepatología” (2014) Elsevier España, S.L. Capitulo 22, pag.223.