

INSUFICIENCIA HEPATICA AGUDA FULMINANTE

El presente artículo es una actualización al mes de enero del 2006 del Capítulo del Dr. Federico Villamil, del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)

La insuficiencia hepática aguda fulminante (IHAF) es la más dramática y devastadora de las hepatopatías. Esta grave enfermedad afecta a una gran proporción de niños y adultos jóvenes que pasan en días, y a veces en horas, de un completo estado de salud al coma hepático y a la muerte. La sobrevida con tratamiento médico es de sólo el 20%. El trasplante hepático es el único método que ha modificado la historia natural de la IHAF. La clave del éxito en esta enfermedad es el diagnóstico precoz y la derivación a un centro de trasplante antes del desarrollo de las complicaciones mayores.

DEFINICIONES

La insuficiencia hepática aguda (IHA) se caracteriza por el rápido deterioro de la función hepatocelular, evidenciado por la presencia de coagulopatía, con un tiempo de protrombina menor del 60% (más de 4 segundos sobre el control, RIN mayor de 1,5) o un factor V de menos del 50%. Se denomina IHAF a la aparición de encefalopatía en pacientes con IHA.

En las últimas décadas se han propuesto diferentes definiciones y clasificaciones de la IHAF. En 1970, Trey y Davidson definieron a la hepatitis fulminante como una condición reversible caracterizada por la aparición de encefalopatía dentro de las ocho semanas de iniciados los síntomas en pacientes sin enfermedad hepática previa. Esta definición fue adoptada universalmente hasta mediados de la década del 80, en que se reconocieron aspectos clínicos y cronológicos de la IHAF no contemplados en la propuesta original. En primer lugar, debido a que los síntomas iniciales de la IHAF suelen ser inespecíficos y difíciles de precisar, se decidió utilizar en las nuevas definiciones a la aparición de ictericia como el comienzo de la enfermedad. En segundo lugar se ha demostrado que existe más de una variante de IHAF con diferentes intervalos ictericia-encefalopatía y características clínicas, etiológicas y pronósticas diferentes. Por último, hoy se sabe que pacientes con hepatopatías crónicas asintomáticas pueden presentarse inicialmente con un cuadro clínico indistinguible de la IHAF. La presentación *aguda* de una hepatopatía crónica puede deberse a la reactivación de la enfermedad de base, como ocurre con la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmune o la hepatitis B, o al injerto de una hepatopatía aguda viral o tóxica en pacientes con cirrosis previamente compensada y asintomática, siendo el mejor ejemplo la sobreinfección por virus δ de un portador crónico B. Las nuevas definiciones fueron propuestas por Bernuau y colaboradores en 1984 y O'Grady y colaboradores en 1993.

Bernuau ha propuesto definir la insuficiencia hepática fulminante como la insuficiencia hepática aguda complicada por encefalopatía hepática que se desarrolla dentro de las dos semanas

del comienzo de la ictericia, y la insuficiencia hepática subfulminante, como la insuficiencia hepática aguda que se complica con encefalopatía entre dos semanas y tres meses después del comienzo de la ictericia.

La distinción entre forma fulminante y subfulminante es importante por varias razones: 1) la misma permite una mejor descripción del curso de la insuficiencia hepática, 2) las formas fulminante y subfulminante difieren no sólo en su curso, sino también en sus manifestaciones clínicas, siendo el deterioro de conciencia más rápido y significativo en la forma fulminante, mientras que las manifestaciones de hipertensión portal, incluyendo ascitis y varices esofágicas, son comunes en la forma subfulminante pero no en la fulminante, y 3) ciertas causas de insuficiencia hepática se asocian predominantemente con la forma fulminante (hepatitis A o B) o subfulminante (hepatitis no A no B) de la enfermedad.

O'Grady y colaboradores, por su parte, en 1993, basados en una serie de pacientes tratados en el King's College Hospital de Londres, propusieron una nueva clasificación en formas aguda, hiperaguda y subaguda de enfermedad. El término insuficiencia hepática hiperaguda se utiliza para describir a aquellos pacientes que desarrollan la encefalopatía dentro de los siete días del inicio de la ictericia. La mayoría de los casos en este grupo tienen hepatotoxicidad por acetaminofen, pero una cierta cantidad de pacientes con hepatitis aguda A o B también pueden presentarse de este modo. La progresión a la encefalopatía grave es rápida, con desarrollo de edema cerebral. Paradójicamente, estos pacientes tienen la mejor evolución, con una sobrevida para un grupo de 81 casos sin trasplante del 36%. La insuficiencia hepática aguda incluye aquéllos con un tiempo entre la ictericia y la encefalopatía de ocho a 28 días. Existe también una alta incidencia de edema cerebral, pero la sobrevida es de sólo el 7%. La insuficiencia hepática subaguda describe aquellos casos en que la latencia entre la ictericia y la encefalopatía es de cinco a 26 semanas. Muchos de estos pacientes tienen hepatitis no-A no-B. Aunque la frecuencia de edema cerebral es baja en este grupo, la evolución es mala, con una sobrevida de sólo el 14%.

Ambas clasificaciones incluyen pacientes con hepatopatías crónicas de presentación "aguda". En este capítulo, el término IHAF será utilizado para describir el síndrome en forma global.

ETIOLOGÍA

La IHAF es un síndrome con múltiples causas y de patogenia muy variable (Tabla 1). La distribución de las diferentes etiologías varía de acuerdo al área geográfica considerada.

Tabla 1. Etiología de la insuficiencia hepática aguda fulminante

Virus	Drogas	Tóxicos	Esteatosis	Metabólicas	Isquemia	Infiltración	Misceláneas
HAV	Antidepresivos	Paracetamol	Embarazo	Enfermedad de Wilson	Infarto	Leucemia	HAI tipo 1 y 2
HBV	Fenitoína	Amanita	Reye	Galactosemia	Pericarditis	Linfoma	Homeopáticos
HCV	Halotane	Tetracloruro	Valproato	Fructosemia	Arritmia	Metástasis	Hierbas medicinales
HDV	Isoniazida	Tricloroetileno	Tetraciclinas	Niemann-Pick tipo II	Embolia pulmonar	Histiocitosis	HELLP
HEV	Sulfonamidas	Tetracloroetano	Fialuridine	Hemocromatosis neonatal	Hipovolemia	Granulomas	Criptogénica
HHV 1 y 2	Ketoconazol	Fósforo			Budd-Chiari		
VZV	AINE	Nitropropano			Enfermedad venooclusiva		
HGV?	Oro	Cobre			Hipertermia maligna		
TTV?	Disulfiram	Toxina de bacilo cereus			Golpe de calor		
CMV?	Ectasy				Fallo primario del injerto		
EBV?	Clozapina				Trombosis arterial post-Tx		
No A-G	Antiretrovirales						

Todos los virus hepatotrópicos pueden producir IHAF. La hepatitis A es una causa infrecuente de IHAF en Estados Unidos y Europa Occidental, donde la tasa de infección en la población general es baja. En estas regiones, la mayoría de los casos se observan en adultos. Por el contrario, en Argentina las pobres condiciones higiénicas y sanitarias determinan una elevada tasa de infección a edades tempranas, de hasta el 50% a los cinco años de edad. No es de extrañar entonces que el virus A (HAV) sea el agente etiológico más frecuente de IHAF en la población pediátrica, pero no en los adultos, ya que a los 30 años de edad alrededor del 80% de los individuos han tenido exposición al virus con desarrollo de anticuerpos protectores (Tabla 2). El diagnóstico de infección aguda por HAV se realiza por la detección de la IgM anti-HAV en suero.

Tabla 2. Etiología de la insuficiencia hepática aguda fulminante en 57 casos consecutivos estudiados en la Fundación Favaloro (Buenos Aires, Argentina)

Etiología	Niños (N=27)	Adultos (N=24)
Hepatitis A	16 (59%)	0
Indeterminada	9 (33%)	15 (63%)
Enfermedad de Wilson	2 (8%)	1 (4%)
Drogas	0	4 (17%)
Hepatitis B	0	2 (8%)
Hepatitis autoinmune	0	2 (8%)

La hepatitis B es la causa más frecuente de IHAF en Asia y Africa donde existe un elevado porcentaje de portadores crónicos del HBsAg en la población general. El diagnóstico se basa en la positividad del IgM anti-HBc y ausencia frecuente del HBsAg. La necrosis hepática en la hepatitis B se debe a la interacción de los linfocitos T citotóxicos del huésped con las proteínas del virus expresadas en la membrana de los hepatocitos. La IHAF por virus B (HBV) es la consecuencia de una intensa respuesta inmune que destruye en poco tiempo la mayoría de los hepatocitos infectados. Debido a ello, el HBsAg es negativo en alrededor del 20% de los pacientes con IHAF de etiología B, que pueden ser identificados solamente mediante la determinación del IgM anti-HBc. Por otro lado, el injerto de una enfermedad hepática aguda viral o tóxica en portadores crónicos de HBV puede resultar en un cuadro de IHAF con HBsAg (+). En estos casos el IgM anti-HBc es negativo. El mejor ejemplo de esta categoría es la sobreinfección de un portador B por virus δ (HDV), HAV o virus C (HCV). En una publicación de Taiwan, sólo el 11% de 45 casos de IHAF HBsAg (+) correspondieron a una infección aguda B (IgM anti-HBc (+)) siendo los restantes sobreinfección de portadores B asintomáticos por HDV o HCV (35%) o reactivaciones de hepatitis crónica B (54%). La coinfección HBV-HDV y la sobreinfección por HDV tienen mayor riesgo de IHAF que la infección B sola. Los portadores crónicos B con sobreinfección por HDV que sobreviven la IHAF desarrollan hepatitis crónica mientras que el pronóstico de la coinfección está determinado por la evolución de la infección B. Las hepatitis A y B son más frecuentemente fulminantes que subfulminantes.

El HCV es causa infrecuente de IHAF. La mayoría de los casos han sido descritos en Asia. En la experiencia del autor, el HCV fue una causa frecuente de IHAF en la población hispánica de Los Angeles con bajo nivel socioeconómico. El diagnóstico de la infección aguda C requiere la determinación del HCV RNA por PCR, ya que la seroconversión a anti-HCV se produce varias semanas después del comienzo de la enfermedad. La IHAF por coinfección HBV-HCV es más frecuente que la producida por infección aislada por HCV.

El virus de la hepatitis E (HEV), agente etiológico de la hepatitis no-A no-C epidémica, produce formas esporádicas de IHAF, observándose la mayor incidencia en mujeres embarazadas. La infección por HEV es frecuente en Asia y México y debe sospecharse en pacientes con antecedentes de haber viajado recientemente a zonas endémicas. El virus G (HGV) y el virus transmitido por transfusiones (TTV) son dos agentes de transmisión parenteral recientemente identificados. Si bien se ha descrito una alta tasa de infección por HGV y TTV en pacientes con IHAF, hoy se considera que estos virus no producen lesión hepática significativa y que su presencia en suero es consecuencia del alto requerimiento transfusional.

Los virus herpes simplex tipo 1 y 2 (HHV) y el virus de la varicela (VZV) son agentes citopáticos directos que producen IHAF en huéspedes inmunocomprometidos y en el tercer trimestre del embarazo. En algunos casos, las lesiones mucocutáneas características de estas infecciones pueden faltar dificultando el diagnóstico. No existen casos bien documentados de IHAF por citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr (EBV). Las pruebas serológicas para estos virus tienen falsos positivos y negativos por lo que el diagnóstico de CMV o EBV requiere la utilización de ensayos virológicos. En Argentina la mayoría de las IHAF en adultos y un porcentaje apreciable de las pediátricas tienen marcadores serológicos y virológicos negativos para todos los agentes virales (Tabla 2). Si bien se presume que estos casos pueden deberse a infecciones por uno

o varios agentes virales aún no identificados, es más correcto rotular a la IHAF como de etiología indeterminada y no como hepatitis no-A no-G.

La hepatotoxicidad por medicamentos constituye un grupo importante de las IHAF. En la gran mayoría de los casos la injuria hepática depende de una reacción impredecible del huésped, de tipo hipersensibilidad o idiosincracia metabólica, y no de la toxicidad intrínseca de la droga. Por lo tanto, es importante interrogar en detalle al paciente y/o la familia sobre la ingesta de fármacos y considerar toda droga como etiología potencial de la IHAF. Los pacientes que continúan ingiriendo el medicamento luego de diagnosticada la hepatotoxicidad son los que tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia hepática. En la Tabla 1 se describen las drogas que con mayor frecuencia se han asociado a IHAF. Debe prestarse especial atención a la ingesta de productos homeopáticos o hierbas medicinales ya que los pacientes no las consideran medicamentos y por lo tanto no las mencionan en el interrogatorio no dirigido. La mayoría de casos de hepatotoxicidad tienen un curso clínico subfulminante.

Recientemente se ha prestado atención al empleo de hepatotoxinas potenciales en pacientes con enfermedad hepática de base. Lazerow y col. revisaron el riesgo potencial aumentado de las drogas antituberculosas, así como de los antiretrovirales, en pacientes con hepatitis crónica por virus B o C.

Numerosos tóxicos y algunos medicamentos pueden producir IHAF por un efecto directo dependiente de dosis. La intoxicación con acetaminofeno (paracetamol) es la causa más frecuente de IHAF en Inglaterra y en EE.UU. La IHAF por paracetamol resulta de la ingesta de 150 mg/kg o más de la droga, generalmente con fines suicidas, o de la combinación de dosis terapéuticas con sustancias inductoras del citocromo p450 como medicamentos (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) o alcoholismo crónico. El acetaminofeno es un hepatotóxico dosis dependiente, un hecho confirmado en modelos animales de IHAF. La droga es metabolizada predominantemente por reacciones de conjugación para formar sulfato y metabolitos glucurónidos, que se excretan en la orina. Una menor cantidad de la droga es metabolizada por el citocromo P450 2E1 para formar NAPQI (N-acetil-benzoquinona-imídica), que se une rápidamente al glutatión intracelular y es excretado en la orina como ácido mercaptúrico. Cuando se ingiere una cantidad excesiva de acetaminofeno, la capacidad de conjugación es sobrepasada y el metabolismo por el citocromo P450 2E1 adquiere gran importancia. En esta situación, la capacidad del glutatión como hepatoprotector efectivo puede ser superada, y el hepatocito es agredido por intermediarios reactivos del NAPQI que producen necrosis celular. Dos factores importantes determinan la posibilidad de producción de injuria hepática por acetaminofeno: la cantidad de NAPQI producido por el P450 y la capacidad del glutatión como hepatoprotector. Los factores que afectan la producción de citocromo P450 y de glutatión son de importancia. Existe una controversia continua relativa al uso de acetaminofeno en pacientes que ingieren alcohol.

La toxicidad de los hongos silvestres del género *Amanita* es producida por una toxina termoestable que no es destruida por la cocción. Otros ejemplos de IHAF por tóxicos directos son la ingesta accidental de solventes orgánicos o de fósforo amarillo (fuegos artificiales) con fines suicidas como ha sido descrito en países de Centroamérica. La IHAF de etiología tóxica se asocia

a insuficiencia renal aguda por necrosis tubular que habitualmente está presente desde el inicio de la enfermedad.

La IHAF por esteatosis se observa en el tercer trimestre del embarazo, en niños con síndrome de Reye y en la hepatotoxicidad por valproato, tetraciclinas o fialuridine, un análogo nucleósido utilizado recientemente en el tratamiento de la hepatitis crónica B. El depósito de pequeñas vacuolas grasas produce una marcada alteración de la función mitocondrial con bloqueo del ciclo de Krebs, que resulta en una IHAF con leve incremento de bilirrubina y ALT, pero con coagulopatía severa, coma y marcada hipoglucemia. En la esteatosis gravídica se observa además hemorragia digestiva por síndrome de Mallory-Weiss, hiperuricemia, pancreatitis, coagulación intravascular diseminada (CID) e insuficiencia renal.

La enfermedad de Wilson es la etiología metabólica más frecuente de IHAF. Se observa generalmente en pacientes menores de 20 años sin diagnóstico previo o luego de la interrupción del tratamiento quelante. La mayoría de los pacientes tienen cirrosis con o sin manifestaciones neurológicas o presencia de anillo de Kayser-Fleischer. El diagnóstico se basa en la combinación de IHAF, insuficiencia renal aguda oligoanúrica y hemólisis intravascular severa con disminución de los niveles de ceruloplasmina y elevación del cobre urinario. En la Tabla 1 se describen otras metabopatías que pueden producir IHAF, particularmente en niños menores de dos años.

La isquemia de cualquier naturaleza puede producir IHAF por caída crítica del flujo hepático. En la mayoría de los casos se trata de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica que desarrollan un infarto agudo como un infarto de miocardio. En estos casos el diagnóstico clínico es sencillo por la concomitancia de anomalías cardíacas detectables en el examen físico, radiografía de tórax u otros estudios complementarios. El diagnóstico de la etiología isquémica puede ser difícil en pacientes que desarrollan una disminución del volumen minuto severa pero transitoria y que puede estar ausente en el momento de la presentación clínica de la IHAF. Ejemplos de ello son las arritmias ventriculares y la embolia de pulmón. Se han descrito casos de IHAF, interpretados como de naturaleza isquémica, en militares y civiles sometidos a ejercicio intenso y continuo en condiciones climáticas con altas temperaturas. Las formas agudas del síndrome de Budd-Chiari o la enfermedad venooclusiva pueden producir intensa congestión hepática e IHAF. Finalmente, luego del trasplante hepático, las causas isquémicas de IHAF son el fallo primario del injerto que se observa en alrededor del 1% de los casos y la trombosis completa y precoz de la arteria hepática, particularmente en adultos.

Las causas neoplásicas de IHAF son infrecuentes pero muy importantes de diagnosticar por ser contraindicaciones absolutas para el trasplante hepático. Debe tenerse en cuenta que la infiltración del hígado, generalmente por metástasis (pulmón, mama) o linfomas no Hodgkin, suele ser tan masiva que puede no objetivarse en la ecografía o tomografía computada. Esta etiología es la única indicación incontrovertible de biopsia hepática, generalmente por vía transyugular, si el diagnóstico no puede confirmarse por estudios no invasivos.

La hepatitis autoinmune tipo I (LKM-1) o tipo II (ASMA) puede presentarse inicialmente como IHAF. El diagnóstico se basa en la presencia de autoanticuerpos con o sin hipergammaglobulinemia en ausencia de otras causas de IHAF.

Muchos países tienen una proporción significativa de casos indeterminados, en los que no se puede reconocer ninguna etiología a pesar de una extensa evaluación clínica y de laboratorio.

Aun en el mismo país, la patente etiológica puede cambiar con el tiempo. Un buen ejemplo es la experiencia de EE.UU., donde la hepatotoxicidad por acetaminofeno era virtualmente desconocida antes del año 1970, habiendo aumentado en forma dramática a partir de las últimas dos décadas, siendo en la actualidad la causa más común de IHAF, siendo responsable de casi el 40% de todos los casos en adultos. Por el contrario, la hepatitis B ha declinado en el tiempo, en paralelo con la disminución de los casos de hepatitis aguda B en ese país. Las reacciones idiosincrásicas a drogas son responsables del 12% de los casos en estudios recientes.

HISTOPATOLOGÍA

El sustrato anatomopatológico de la mayoría de las IHAF es la necrosis hepática masiva o submasiva. En los casos de lesiones por tóxicos, como el paracetamol, la necrosis suele ser zonal y fundamentalmente perivenular (zona 3 del acino). La presencia de inflamación depende de la etiología de la IHAF. En las hepatitis virales y en algunos casos de hepatotoxicidad por fármacos, la inflamación portal y en el tejido necrótico es un hallazgo frecuente. La observación de un infiltrado con abundantes eosinófilos debe hacer pensar en un mecanismo de lesión hepática por hipersensibilidad, como ocurre en la hepatotoxicidad por halotano, mientras que el predominio de plasmocitos debe sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Por el contrario, las IHAF por tóxicos, isquemia, esteatosis y hepatitis por HHV o VZV cursan con inflamación mínima o ausente. Característicamente, el depósito de grasa en las esteatosis que cursan con IHAF es en forma de vacuolas de tamaño muy pequeño que no desplazan el núcleo del hepatocito, lo que ha sido llamado esteatosis “miscelar o espumosa”. En estos casos, el reconocimiento de la esteatosis y el diagnóstico diferencial de los hepatocitos con grasa miscelar de aquéllos con degeneración hidrópica y balonización puede ser dificultoso sin la realización de coloraciones especiales como el Aceite Rojo-O o el Sudán, que requieren el procesamiento de material no fijado en formalina. El grado de colestasis suele variar de acuerdo al tiempo de evolución de la IHAF. En las formas subfulminantes suele observarse una intensa colestasis ductular que ha sido denominada “colangitis lenta” o “síndrome de bilis espesa”. En forma similar, los casos con varias semanas de evolución pueden presentar áreas de fibrosis o regeneración nodular, alternando con otras de necrosis confluyente. Las hepatopatías crónicas de presentación “aguda” se caracterizan por la superposición de signos histológicos de cronicidad (fibrosis, cirrosis) con otros de injuria aguda (necroinflamación y colestasis en el parénquima de los nódulos). Clásicamente se ha considerado que los pacientes que se recuperan espontáneamente de una IHAF quedan con un hígado histológicamente normal. La experiencia con el trasplante auxiliar, resección de un lóbulo del hígado necrótico con implante de un injerto reducido en posición ortotópica, ha demostrado que esto no es válido en todos los casos, particularmente en las formas subfulminantes, que pueden desarrollar fibrosis significativa.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

La presentación clínica de la IHAF es variable y depende de la velocidad de progresión del daño hepático. En la mayoría de los casos se trata de pacientes que cursan una hepatopatía aguda icterica y que consultan por vómitos y marcada astenia, documentándose la presencia de coagulopatía seguida por la aparición de trastornos del sensorio, días o semanas después.

El desarrollo de encefalopatía hepática es mandatorio para el diagnóstico de IHAF. Los hallazgos de la encefalopatía varían desde cambios mínimos de la personalidad y confusión al coma profundo. Los pacientes con IHAF presentan euforia, agitación y desinhibición más frecuentemente que las personas con enfermedad hepática crónica. Los disturbios en la patente de sueño (insomnio e hipersomnias) también son comunes y generalmente preceden a los signos neurológicos. Las manifestaciones neurológicas avanzadas incluyen la presencia de asterixis, hiperreflexia tendinosa y menos comúnmente, postura en descerebración. La detección y objetivación de encefalopatía es más difícil en los niños que en los adultos. En las IHAF de tipo hiperagudo, como en la intoxicación por paracetamol, la aparición de encefalopatía puede preceder a la ictericia, constituyendo un coma hepático anictérico. En estos casos, la administración de sedantes y en particular de benzodiazepinas por los síntomas psiquiátricos, puede producir una rápida progresión al coma.

El examen físico de los pacientes con IHAF es habitualmente irrelevante excepto por la ausencia de matidez hepática por percusión de la parrilla costal. El hallazgo de hepatomegalia debe hacer pensar en IHAF por esteatosis, patologías infiltrativas o congestión hepática. En este último caso la presencia de otros signos de insuficiencia cardíaca permite una rápida orientación clínica. La mayoría de los pacientes con IHAF presentan ascitis reconocible por ecografía. Sin embargo las ascitis moderadas o severas son patrimonio casi exclusivo de las formas clínicas subfulminantes. La auscultación de un frote hepático es un signo poco sensible pero muy específico para el diagnóstico de metástasis masivas de hígado.

Las pruebas de laboratorio en pacientes con IHAF demuestran elevación variable de la bilirrubina y aminotransferasas y disminución de la concentración de protrombina y factor V. La fosfatasa alcalina está habitualmente normal o discretamente elevada. El descenso de la fosfatasa alcalina ha sido propuesto como un criterio diagnóstico para las formas fulminantes de la Enfermedad de Wilson. Característicamente, la GGT es normal en la mayoría de los casos. Los valores de bilirrubina y aminotransferasas varían de acuerdo al tiempo de evolución y a la etiología de la IHAF. Se observa ictericia profunda en la mayoría de los pacientes con formas subfulminantes mientras que en aquéllos con intervalos ictericia-encefalopatía cortos, la bilirrubina obtenida al ingreso suele ser menor de 5 mg% o incluso normal. Las IHAF por esteatosis presentan menor hiperbilirrubinemia en comparación con los casos secundarios a necrosis hepática masiva o submasiva. Las cifras más elevadas de bilirrubina se han descrito en la Enfermedad de Wilson por la combinación de insuficiencia hepática, hemólisis intravascular e insuficiencia renal aguda. Los valores de AST y ALT son significativamente mayores en las formas fulminantes que en las subfulminantes. En pacientes con IHAF de varias semanas de evolución puede observarse mínima elevación de la ALT o incluso cifras normales al ingreso, lo que ha sido denominado “período de agotamiento hepático”, debido a la ausencia de tejido hepático viable. La asociación de mínima elevación de ALT con ictericia profunda y coagulopatía severa permite certificar el diagnóstico de

IHAF es estos casos. Los valores más elevados de ALT (10.000-40.000 U/L) se observan en las etiologías tóxicas o isquémicas y los menores en las esteatosis, enfermedades metabólicas y procesos infiltrativos. Las concentraciones en suero de albúmina, colesterol y colinesterasa son variables de acuerdo al tiempo de evolución de la IHAF, pudiendo ser normales en las formas hiperagudas. El hallazgo de hipergammaglobulinemia debe sugerir el diagnóstico de hepatitis autoinmune.

Los estudios por imágenes, ecografía y tomografía computada, se utilizan para evaluar el contorno del hígado, la presencia de nódulos, las características del parénquima, la presencia de ascitis y la permeabilidad de los vasos. El tamaño hepático suele estar más disminuido en las formas fulminantes que en las subfulminantes debido a la presencia de necrosis masiva. En ambas formas clínicas el hígado puede ser nodular con un parénquima heterogéneo. En las IHAF por esteatosis se observa aumento de la ecogenicidad o disminución de la densidad del parénquima hepático. En los pacientes con indicación de trasplante hepático y en aquéllos con sospecha de síndrome de Budd-Chiari tiene importancia práctica confirmar la permeabilidad de los vasos venosos y arteriales.

La biopsia hepática no está indicada en la gran mayoría de los pacientes con IHAF. Cuando se requiere un examen histológico, la biopsia debe realizarse por vía transyugular o por laparotomía, una vez corregida la coagulopatía mediante el aporte exógeno de factores.

La IHAF producida por acetaminofeno difiere de la producida por otras causas en varias formas. Primero, la rapidez de la enfermedad generalmente es extraordinaria. En intentos suicidas, el término medio entre la ingesta de acetaminofeno y la encefalopatía hepática grado II es de 48 horas, alcanzando el grado IV en 57 horas. La muerte puede ocurrir entre cinco y siete días. Por otra parte, también puede producirse la resolución en forma rápida, aun en pacientes con coma profundo. Como consecuencia de esta rapidez, los valores bioquímicos varían significativamente entre la intoxicación con acetaminofeno y con otras drogas, alcanzando en el primer caso niveles muy elevados de AST y ALT. Por otra parte, la chance de recuperación espontánea, sin trasplante, es mucho más elevada en la intoxicación con acetaminofeno que en la IHAF inducida por otras causas.

COMPLICACIONES

La ocurrencia de complicaciones extrahepáticas es casi inevitable en pacientes con IHAF. El edema cerebral, la sepsis y el fallo multiorgánico son las complicaciones más graves y las principales causas de muerte.

El edema cerebral se produce fundamentalmente en las formas clínicas fulminantes o en las hiperagudas con intervalos ictericia-encefalopatía de pocos días. Aunque el mecanismo causal de hipertensión endocraneana en la insuficiencia hepática no está completamente dilucidado, se admite que existen dos procesos patológicos fundamentales que contribuyen a esta condición. Estos procesos son la tumefacción cerebral causada por el influjo de agua a través de un gradiente osmótico en los astrocitos (edema citotóxico) y la vasodilatación cerebrovascular, que resulta en un aumento del volumen sanguíneo cerebral.

El diagnóstico y tratamiento precoz de esta complicación es crucial para disminuir la morbimortalidad de la IHAF. La rigidez de descerebración, hipertensión arterial, bradicardia y los cambios pupilares son los signos clínicos más frecuentes en pacientes con edema cerebral. Sin embargo, el examen neurológico carece de exactitud para evaluar la progresión del daño cerebral, particularmente en los pacientes comatosos ventilados y paralizados, y no tiene buena correlación con los cambios de la presión intracraneana (PIC). La tomografía computada es poco sensible para el diagnóstico de edema cerebral, tiene escasa correlación con la medición de la PIC, no es útil para evaluar la respuesta al tratamiento y no puede realizarse en forma seriada por la necesidad de trasladar al paciente a la sala de radiología. El beneficio principal de la tomografía computada, obtenida rutinariamente al ingreso en pacientes comatosos, es descartar la presencia de hemorragia cerebral. Actualmente, la medición directa de la PIC y de la presión de perfusión cerebral (PPC = presión arterial media - PIC) es el método de elección para el diagnóstico del edema cerebral y para evaluar la respuesta terapéutica. En pacientes con coma hepático III-IV está indicada la colocación de transductores cerebrales. En la mayoría de los centros se utilizan los transductores epidurales y en menor medida los subdurales con fibra óptica, que habitualmente se colocan en la sala de terapia intensiva. Los transductores intraparenquimatosos no deben ser utilizados en pacientes con IHAF debido al alto riesgo de hemorragias cerebrales, frecuentemente fatales. La colocación de un catéter en el bulbo de la vena yugular permite evaluar indirectamente la perfusión cerebral mediante la medición de la saturación venosa y la concentración de ácido láctico. La saturación venosa yugular normal es de 55 a 75%. Valores inferiores a 55% indican un aumento del consumo de oxígeno cerebral debido a la disminución del flujo sanguíneo o a convulsiones subclínicas. Los beneficios de la gasometría yugular no han sido demostrados en ensayos controlados.

Los pacientes con IHAF deben ser considerados huéspedes inmunocomprometidos con un elevado riesgo de desarrollar infecciones bacterianas y micóticas. La mayoría de los mecanismos naturales de defensa contra las infecciones están alterados en pacientes con IHAF que presentan deficiencia de complemento y fibronectina, trastornos de la función de los polinucleares (locomoción, adherencia, fagocitosis, lisis intracelular) y de las células de Kupffer. A su vez, los pacientes comatosos en terapia intensiva tienen múltiples puertas de entrada de infección, como catéteres intravenosos, sonda vesical, monitores de PIC, intubación y asistencia respiratoria mecánica y hemodiálisis. Estudios prospectivos realizados en el King's College por Rolando y colaboradores han demostrado que el 90% de los pacientes con IHAF desarrollaron infecciones bacterianas siendo las de mayor frecuencia las neumonías, bacteriemias e infecciones urinarias. En la IHAF existe un predominio de infecciones por gérmenes gram positivos, principalmente estafilococos, aunque en algunas series se ha observado una mayor frecuencia de infecciones por enterobacterias. En alrededor del 20% de los pacientes con IHAF los hemocultivos son positivos durante la primera semana de internación. Los pacientes con formas subfulminantes y ascitis clínica tienen un riesgo aumentado de presentar peritonitis bacteriana espontánea. La prevalencia de infecciones micóticas es de alrededor del 30%, las que en su gran mayoría se deben a *Candida albicans*. Característicamente, las infecciones por hongos se presentan a partir de la segunda semana de internación, asociadas a infección bacteriana y en pacientes con tratamiento antibiótico.

Recientemente se ha insistido en el rol de la endotoxemia en estos pacientes. Un círculo vicioso en el cual la endotoxemia conduce a la activación de los macrófagos, colapso circulatorio,

hipoxia tisular, y aumento de la traslocación bacteriana a través de la mucosa intestinal contribuye a la tendencia al desarrollo de falla multiorgánica.

La gran mayoría de los pacientes con IHAF presentan alteraciones hemodinámicas caracterizadas por hipotensión arterial, disminución de la resistencia vascular periférica y elevación del gasto cardíaco. La circulación hiperdinámica de la IHAF es similar a la observada en la cirrosis hepática descompensada y en la sepsis. La patogenia de la hipotensión arterial es multifactorial. La mayoría de los pacientes presentan hipovolemia al ingreso, debida a la frecuente ocurrencia de vómitos y a la falta de ingesta oral en pacientes encefalopáticos. Se ha demostrado además que la liberación masiva de citoquinas y radicales libres por el hígado necrótico produce injuria endotelial con posterior activación de los leucocitos y plaquetas, generando microtrombosis y *shunts* arteriovenosos. Por último, el aumento de la producción de óxido nítrico por los macrófagos activados puede determinar, en forma similar a la cirrosis, vasodilatación periférica. La resultante final de las alteraciones hemodinámicas de la IHAF es una inadecuada perfusión tisular con disminución de la disponibilidad periférica de oxígeno, hipoxia y acidosis láctica. Los trastornos circulatorios pueden contribuir además a la severidad de la encefalopatía por una menor disponibilidad de oxígeno a nivel cerebral. Se ha demostrado que el flujo cerebral disminuye con la progresión del coma hepático y que, en algunos pacientes, la mejoría de la circulación cerebral se acompaña de mejoría de la encefalopatía, lo que sugiere una relación causal.

La hipoxemia por aspiración, consecuencia del deterioro del estado mental, y el edema pulmonar, son comunes. La alcalosis respiratoria es secundaria a la hiperventilación. Se ha descrito la aparición de Síndrome de dificultad respiratoria del adulto, siendo particularmente alta la mortalidad en pacientes que desarrollan este síndrome en el curso de una IHAF por intoxicación con paracetamol.

La insuficiencia renal aguda se observa en el 30 a 70% de los pacientes con IHAF y se asocia a un mal pronóstico, particularmente cuando no responde al tratamiento médico y requiere procedimientos dialíticos. En la mayoría de los casos se trata de una insuficiencia renal funcional, similar a la de los pacientes con cirrosis, debida a hipovolemia efectiva por la vasoconstricción renal que genera la vasodilatación esplácnica y sistémica. El diagnóstico se basa en la presencia de oliguria con descenso crítico del sodio urinario, sedimento urinario normal y una relación osmolaridad urinaria/plasmática $>1,1$. La insuficiencia renal funcional es más frecuente en los pacientes con formas clínicas subfulminantes y ascitis severa que en aquéllos con formas fulminantes. La necrosis tubular aguda se observa en pacientes con caída crítica del flujo plasmático renal por hipotensión arterial sostenida de cualquier etiología, particularmente en los que desarrollan sepsis sistémica. Los pacientes con IHAF por ingesta de paracetamol o solventes orgánicos presentan insuficiencia renal aguda de etiología tóxica desde el inicio de la enfermedad.

Varios mecanismos, incluyendo la síntesis hepática reducida de los factores de coagulación y de anticoagulación y el consumo de factores y de plaquetas causados por la coagulación intravascular diseminada (CID) contribuyen a la coagulopatía asociada con la IHAF. El grado de prolongación del tiempo de protrombina está estrechamente relacionado con la severidad del daño hepático; el factor V tiene la vida media más corta, y teóricamente, es el índice más sensible de deterioro de la síntesis de factores. Virtualmente todos los pacientes con enfermedad hepática

terminal tienen ciertos componentes de coagulopatía resultantes de la disfunción de síntesis hepática con la disminución de los factores de coagulación II, VII, IX y X. A pesar de ello, estos pacientes también presentan riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, debido a la incapacidad de sintetizar factores anticoagulantes tales como la proteína C, la proteína S y la antitrombina. En adición, se ha descrito una disfunción cualitativa de las plaquetas que incluye un aumento de la adhesividad y una disminución de la agregación.

La CID ocurre en las hepatopatías del embarazo (esteatosis, HELLP) y en pacientes que desarrollan sepsis grave. Estudios recientes, utilizando tecnología de última generación, han demostrado que un porcentaje elevado de los pacientes con IHAF de cualquier etiología tienen CID, aunque la relevancia clínica de estos hallazgos es controvertida. La concentración del factor VIII, único factor de síntesis extrahepática, está habitualmente elevada en la IHAF, lo que puede utilizarse en la práctica clínica para descartar una CID significativa. Los sitios más frecuentes de sangrado en la IHAF son el tubo digestivo, las venopunturas y, en menor medida, el cerebro y pulmón.

El 50 al 70% de los pacientes con IHAF presentan elevación de la amilasa y lipasa en suero. En la mayoría de estos pacientes se encuentra un páncreas edematoso en la laparotomía del trasplante. La pancreatitis severa es infrecuente pero de mal pronóstico.

Es habitual la depleción de la masa corporal magra y de los depósitos de grasa. Los requerimientos energéticos en la IHAF se incrementan hasta por encima del 60%, elevándose aún más en presencia de infecciones. El deterioro de los depósitos de glucógeno y la reducida capacidad para la gluconeogénesis resultan en un aumento del consumo de los depósitos de grasas y de proteínas musculares, que son utilizados como fuentes energéticas alternativas. La reducida síntesis hepática del *insulin-like growth factor-1*, que aumenta la síntesis proteica y disminuye la degradación proteica en el músculo esquelético de los sujetos sanos, probablemente constituya el principal factor responsable de la exagerada degradación proteica. La hipoglucemia se produce en el curso inicial de la IHAF, y la hipofosfatemia, hipokalemia e hipomagnesemia también son comunes, en especial en pacientes que mantienen un adecuado volumen minuto urinario.

La falla multiorgánica, causa habitual de muerte en la mayoría de los pacientes, resulta de la combinación de los trastornos metabólicos de la insuficiencia hepática, los efectos de las sustancias tóxicas liberadas por el tejido necrótico, la ocurrencia de complicaciones infecciosas y la ausencia de una rápida respuesta regenerativa.

PRONÓSTICO

La “situación ideal” en la IHAF sería disponer de marcadores sencillos y eficaces para poder establecer el pronóstico del paciente al ingreso. De esta forma se podría postergar, o no indicar, el trasplante hepático en pacientes con buen pronóstico, y a su vez trasplantar precozmente, antes de la aparición de complicaciones graves, a aquéllos con pronóstico desfavorable. Durante las últimas dos décadas se han propuesto numerosos marcadores pronósticos. Un primer grupo incluye pruebas surgidas del análisis estadístico retrospectivo de pacientes que sobrevivieron a una IHAF en

comparación con aquellos que fallecieron. Ejemplos de ello son la determinación de α 1-antitripsina sérica, factor de crecimiento hepático (HGF), sustancia P, hialuronato, índice cetónico arterial, factor V, factor VII, relación factor VIII/factor V, tamaño hepático por tomografía, volumen hepatocitario por biopsia hepática, eliminación de galactosa y conjugación de ácido cólico. Ninguno de estos marcadores ha sido validado prospectivamente y por lo tanto no pueden ser utilizados para establecer el pronóstico o indicar el trasplante hepático en un caso individual.

El segundo grupo de marcadores está constituido por parámetros más confiables tales como la edad, etiología, grado de coma y dosaje de α fetoproteína y proteína Gc. La capacidad de regeneración hepática se va perdiendo con la edad. Por lo tanto es lógico pensar que exista una relación inversa entre la edad del paciente y el pronóstico: a mayor edad, menor sobrevida. En un estudio multicéntrico sobre 284 pacientes con IHAF en coma, la sobrevida con tratamiento médico fue de 34% en los menores de 15 años, 22%, entre 16 y 44 años, y sólo 5% en los mayores de 45 años. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el pronóstico de los niños menores de 10 años es tan desfavorable como el de los adultos mayores de 40 años.

La sobrevida espontánea global en la IHAF es de alrededor del 20%. Las etiologías con mejor pronóstico son la hepatitis A, la intoxicación por paracetamol y la esteatosis gravídica con sobrevida sin trasplante hepático de alrededor del 40%. El extremo opuesto incluye las IHAF de etiología indeterminada, por hepatotoxicidad y los casos secundarios a enfermedad de Wilson o hepatitis autoinmune que se asocian con una sobrevida espontánea menor al 10%. Sin duda, el pronóstico de un niño con hepatitis A es mejor que el de un adulto con IHAF de causa indeterminada. A pesar de ello, la etiología no permite diferenciar a los pacientes que sobrevivirán con tratamiento médico (40%) de aquéllos que deberá ser trasplantados (60%).

El grado de coma sigue siendo uno de los parámetros más utilizados para establecer el pronóstico y la indicación de trasplante hepático en pacientes con IHAF. En un estudio multicéntrico incluyendo 310 pacientes con IHAF tratados en la época previa al advenimiento del trasplante hepático, la sobrevida fue de 66% en los pacientes en coma II, 48% en coma III y 18% en coma IV. Sin embargo muchos pacientes sin encefalopatía al ingreso progresan al coma hepático III o IV durante la evolución. En una publicación del autor sobre 39 pacientes con IHAF estudiados en Los Angeles se observó coma III o IV en el 49% de los casos al ingreso y 95% en el momento del trasplante hepático o de la muerte. Las formas hiperagudas de IHAF son las que se asocian con un mayor riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en un estudio realizado en Inglaterra se demostró que la sobrevida en las formas hiperagudas (36%) fue mejor que en las agudas (7%) y subagudas (14%). Por lo tanto el grado de coma al ingreso carece de valor pronóstico como parámetro individual.

La α fetoproteína es una proteína embrionaria considerada como marcador de regeneración por lo que la presencia de valores elevados en el suero de pacientes con IHAF se asocia con un mejor pronóstico. Nuevamente, al igual que con la edad y la etiología, su determinación carece de utilidad práctica para indicar el trasplante hepático. La globulina Gc es una proteína de síntesis hepática que se une a los monómeros de actina liberados por el hígado necrótico. Recientemente, la disminución de la concentración de globulina Gc en suero ha sido propuesta como un marcador pronóstico sensible y específico en la IHAF. Estos hallazgos deberán ser validados en estudios

prospectivos. Además, el método para dosar la globulina Gc es complicado y no se puede disponer de los resultados a las pocas horas del ingreso.

La medición de la PIC y PPC puede ser utilizada con fines pronósticos. La resolución de la hipertensión intracraneana es un signo favorable que puede preceder a la mejoría clínica y bioquímica. Se ha sugerido que los pacientes con elevación persistente de la PIC (> 40 mmHg) o disminución persistente de la PPC (< 50 mmHg), sin respuesta al tratamiento, tienen muy mal pronóstico y no deberían ser trasplantados por el alto riesgo de desarrollar muerte cerebral. Este concepto es controvertido; en primer lugar porque la medición de la PIC y PPC con transductores extradurales es inexacta y además porque se han publicado casos de pacientes que a pesar de tener hipertensión intracraneana persistente y severa se recuperaron sin ninguna secuela neurológica.

Lo mejor de que se dispone actualmente para establecer el pronóstico de la IHAF son los criterios propuestos por O'Grady y col. del Hospital King's College de Inglaterra y Bernuau y col. del Hospital Clichy en Francia. En ambos casos, los pacientes que cumplen los criterios tendrían un elevado riesgo de muerte y, por lo tanto, indicación de trasplante hepático.

Los criterios ingleses surgieron de un análisis retrospectivo de múltiples variables estáticas y dinámicas obtenidas en 588 pacientes con IHAF. Los pacientes con IHAF por paracetamol de mal pronóstico son aquellos con un pH arterial $< 7,30$, independientemente del grado de encefalopatía, o los que presentan coma hepático III o IV asociado a cifras de creatinina $> 3,4$ mg/dl y valores de protrombina (INR) $> 6,5$. En los casos de IHAF de otras etiologías, los criterios incluyen un INR $> 6,5$ o la presencia de por lo menos tres de las siguientes cinco variables: 1) edad < 11 o > 40 años, 2) etiología indeterminada o hepatotoxicidad por drogas, particularmente halotano, 3) intervalo ictericia-encefalopatía mayor de siete días, 4) INR $> 3,5$ y, 5) bilirrubina $> 17,5$ mg/dl. El valor pronóstico de estas variables es independiente del grado de encefalopatía. El índice pronóstico de O'Grady y colaboradores tiene como ventajas principales la inclusión de variables clínicas y bioquímicas fáciles de obtener a las pocas horas del ingreso, y además, que permite establecer el pronóstico en pacientes con grados iniciales de encefalopatía. Esto puede ser utilizado para indicar el trasplante en forma precoz, previamente al desarrollo del deterioro neurológico severo o a la aparición de otras complicaciones extrahepáticas. Las formas subfulminantes se diferencian de las fulminantes por tener menos encefalopatía y un curso evolutivo más solapado. Sin embargo, el pronóstico con tratamiento médico es más desfavorable que en las formas fulminantes. La mayoría de los pacientes con hepatitis subfulminantes cumplen al ingreso los criterios del King's College lo que permite indicar precozmente el trasplante hepático.

Los criterios propuestos por Bernuau y col., aplicables sólo en pacientes con IHAF de etiología viral, incluyen la presencia de confusión mental o coma asociado a valores de factor V $< 20\%$ en pacientes < 30 años y $< 30\%$ en aquellos mayores de 30 años. Recientemente Pauwels y col. evaluaron los criterios ingleses y franceses al ingreso en 81 pacientes con IHAF, tratados previamente al advenimiento del trasplante hepático. En este estudio, el valor predictivo positivo de los criterios fue de 96% y 90% respectivamente. Sin embargo, el valor predictivo negativo fue de sólo 50% para los criterios ingleses y 28% para los franceses. Estos hallazgos permiten concluir que si se indica el trasplante hepático en todos los pacientes que cumplen los criterios, el margen de error es del 0 al 10%. Sin embargo, debido al apreciable número de falsos negativos, la decisión de

indicar el trasplante hepático no debe ser postergada en pacientes que no cumplen los criterios pero tienen una evolución clínica desfavorable. En 24 pacientes adultos estudiados por el autor en Argentina, los criterios ingleses fueron positivos en el 91% con formas subfulminantes pero sólo en el 46% de aquéllos con formas fulminantes. Todos los pacientes trasplantados con criterios pronósticos negativos presentaban coma hepático IV y edema cerebral.

TRATAMIENTO

Tratamiento médico y manejo pretrasplante

Los pacientes con IHA y coagulopatía severa deben ser internados, aun en ausencia de encefalopatía, ya que la aparición y progresión de los síntomas neurológicos es impredecible. Idealmente la hospitalización debe realizarse en una unidad especializada y en una institución con capacidad de realizar trasplante hepático. La derivación precoz al centro de trasplante es fundamental en pacientes residentes en zonas alejadas que requieran traslado terrestre por distancias considerables y particularmente en aquéllos que necesiten traslado aéreo. Los pacientes de curso clínico estable y sin encefalopatía o con encefalopatía mínima, como ocurre frecuentemente en las formas subfulminantes, pueden ser internados en una sala o habitación general en instituciones que dispongan de un sistema de atención con controles frecuentes por parte de médicos y enfermeras. Por el contrario, la presencia de encefalopatía grado II-IV es indicación de admisión en terapia intensiva. Los objetivos del tratamiento médico de la IHAF son: 1) el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones y la instrumentación de una serie de medidas generales para mantener al paciente con vida, esperando la recuperación espontánea, y 2) mejorar al máximo posible la condición clínica general de los pacientes candidatos a trasplante hepático durante el período de espera, que en ocasiones es prolongado.

Los pacientes con IHAF en terapia intensiva requieren para su adecuado manejo inicial y posterior monitoreo la colocación de sondas vesical y nasogástrica, una vía venosa central, idealmente un catéter de Swan-Ganz, y una vía arterial para controles hemodinámicos y extracciones de sangre.

La hipotensión arterial debe manejarse inicialmente con expansión de volumen utilizando soluciones coloidales como albúmina y en menor medida plasma fresco congelado u otros expansores. La persistencia de cifras de presión arterial media de 50-60 mmHg, con presiones centrales normales luego de la expansión, puede acelerar la progresión neurológica por disminución de la PPC y es por lo tanto indicación de fármacos inotrópicos. El beneficio aparente obtenido con la infusión de noradrenalina o adrenalina para normalizar la presión arterial tiene como limitación el incremento de la hipoxia tisular por el intenso efecto vasoconstrictor periférico que producen estas drogas. Recientemente, se ha demostrado que la administración de N-acetil-cisteína por vía intravenosa a pacientes con IHAF de cualquier etiología produce incremento del gasto cardíaco y mejoría de la disponibilidad y consumo de oxígeno, beneficios adjudicados a sus efectos vasodilatadores y antioxidantes periféricos. En base a estos hallazgos, los investigadores del King's College han propuesto su utilización rutinaria, particularmente en pacientes que requieren inotrópicos. En estos casos, otra alternativa es la infusión de prostaciclina, un vasodilatador no

inotrópico de la microcirculación, que además disminuye la agregación plaquetaria y aumenta la fibrinólisis. Los beneficios de la utilización de N-acetil-cisteína y prostaglandinas en la IHAF deberán ser demostrados en estudios controlados. En el momento actual, el uso de antagonistas del óxido nítrico y los anticuerpos monoclonales anti-citoquinas debe considerarse experimental. Una vez corregida la hipovolemia inicial, la hidratación parenteral se debe continuar con soluciones de dextrosa al 5% o 10%, tratando de mantener un balance neutro de fluidos. El aporte de sodio no debe exceder las pérdidas digestivas y urinarias para disminuir el riesgo de ascitis. Cuando no se obtiene mejoría de la diuresis o de la función renal con expansión de volumen, puede utilizarse dopamina en dosis de 2 a 2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, sola o asociada a furosemida. La insuficiencia renal severa es indicación de hemofiltración veno-venosa. Los pacientes con IHAF toleran mal la hemodiálisis por los cambios bruscos que genera en el volumen circulante y en la concentración de electrolitos.

La hipoglucemia debe ser rápidamente corregida con soluciones glucosadas hipertónicas ya que puede contribuir al deterioro del sensorio. La administración de plasma citratado produce frecuentemente hipocalcemia que, al igual que otras anomalías metabólicas como la hipofosfatemia e hipomagnesemia, deben ser detectadas y solucionadas al ingreso para disminuir el riesgo de convulsiones.

La hiperamonemia debe ser tratada agresivamente. Se debe por tanto reducir la producción y absorción del amonio. La producción intestinal de amonio se puede disminuir mediante la restricción del ingreso y la inhibición de la flora colónica productora de ureasa. A pesar del estado hipercatabólico, los pacientes con insuficiencia hepática fulminante deben recibir una dieta pobre en proteínas (1 g/kg/día), suficiente para mantener el balance nitrogenado, y se deben remover las sustancias amoniogénicas del intestino mediante la acción catártica de disacáridos no absorbibles, tales como la lactulosa o el lacticol.

Si bien la coagulopatía de la IHAF se debe a la disminución crítica de la síntesis hepática, habitualmente se administra al ingreso una dosis única de 10 mg de vitamina K por vía intravenosa. La corrección artificial de la coagulación con plasma fresco, plaquetas y/o crioprecipitados está indicada en pacientes con sangrado espontáneo o previamente a la realización de procedimientos invasivos. El objetivo es lograr un RIN menor de dos y un recuento plaquetario de más de 50.000/mm³. El factor VIIa recombinante se ha demostrado seguro y efectivo para revertir la coagulopatía en pacientes con insuficiencia hepática fulminante. El protocolo se basa en infundir 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ luego de la infusión de cuatro unidades de plasma fresco congelado. Esto normaliza el tiempo de prtrombina por hasta seis horas.

Estudios controlados han demostrado que la administración de bloqueantes de la secreción ácida disminuye significativamente el riesgo de hemorragia digestiva en pacientes con IHAF. Sin embargo, actualmente se aconseja utilizar sucralfato en dosis de dos gramos cada ocho horas, ya que el aumento del pH gástrico por los bloqueantes H₂ se asocia con contaminación bacteriana del estómago y mayor riesgo de infecciones, particularmente respiratorias.

La nutrición enteral es preferida para mantener la integridad de la mucosa y reducir la traslocación bacteriana. Para satisfacer los requerimientos metabólicos se requieren entre 35 y 50

kcal/kg. Se deben administrar proteínas en exceso de 1 g/kg/día para mantener el balance nitrogenado. Hasta el 50% de las calorías no proteicas deben ser administradas como lípidos, utilizando triglicéridos de cadena media sólo en casos de esteatorrea.

La hipoxemia por broncoaspiración es un riesgo en los pacientes obnubilados o en coma. Es recomendable la ventilación mecánica en pacientes con encefalopatía grados III y IV. La intubación endotraqueal y la sedación y parálisis necesarias deben ser realizadas por un anestesista experimentado para evitar los cambios en la presión intracraneana. El uso de PEEP para el tratamiento del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) puede comprometer el volumen minuto cardiaco y la disponibilidad de oxígeno, aumentar la PIC, y aumentar la congestión hepática. Los pacientes con SDRA pueden recibir un trasplante, pero la mortalidad es elevada.

El soporte dialítico puede ser necesario en forma precoz debido a que la azotemia puede subestimar el grado de disfunción renal. Las técnicas de reemplazo continuo, tales como la hemodiafiltración continua veno-venosa, son ideales. Estas técnicas evitan el aumento de la PIC y la hipotensión asociadas con la hemodiálisis estándar. Las indicaciones incluyen acidosis no controlable, hiperkalemia, sobrecarga hídrica y oliguria asociada con un nivel de creatinina sérica mayor de 300 $\mu\text{mol/L}$, o edema cerebral que requiera tratamiento con manitol. La hipomagnesemia y la hipofosfatemia deben ser corregidos de rutina, y el nivel de sodio sérico debe mantenerse próximo a 140 mEq/L, concentración que se utilizada durante el bypass veno-venoso.

El diagnóstico y tratamiento precoz del edema cerebral es una de las claves del éxito en la IHAF. Las medidas generales incluyen elevación de la cabeza del paciente a 10-20° sobre el plano horizontal, corrección de la hipoxemia, alteraciones electrolíticas y sobrehidratación, y evitar al máximo las maniobras que aumentan la presión intracraneana como la provocación de estímulos dolorosos, los movimientos bruscos de la cabeza, la aspiración traqueal frecuente y la fisioterapia respiratoria. En pacientes con hipertensión intracraneana sin respuesta a las medidas generales, el tratamiento farmacológico inicial es un bolo intravenoso de manitol al 20% (0,3 a 0,4 g/Kg) para mantener la PIC por debajo de 20 mmHg y la PPC por encima de 50 mmHg. La administración repetida de manitol está indicada cuando la osmolaridad plasmática es $< 330 \text{ mOsm/L}$. En caso contrario deberá realizarse hemofiltración veno-venosa para normalizar la osmolaridad. El coma barbitúrico se ha indicado en pacientes con aumento persistente de la PIC que no responden al manitol. Actualmente su utilización es controvertida ya que si bien se ha demostrado que la tiopentona disminuye la PIC, puede disminuir también la PPC por sus efectos inotrópicos negativos. La hiperventilación no es beneficiosa en pacientes con edema cerebral debido a que disminuye el flujo y la disponibilidad de oxígeno cerebral. Recientemente, Murphy y colaboradores han comprobado que la inducción y mantenimiento de hipernatremia (sodio sérico entre 145 y 155 mEq/L) produce una reducción en la incidencia y severidad de la hipertensión endocraneana en pacientes con insuficiencia hepática fulminante.

Se ha propuesto que el coma hepático puede depender en parte de la presencia de benzodiazepinas endógenas. La administración de flumazenil a pacientes con IHAF puede resultar en mejorías transitorias del estado de conciencia pero no existen datos en el momento actual que justifiquen su utilización rutinaria.

La prevención y el tratamiento precoz de las complicaciones infecciosas es otro de los elementos principales en el manejo de los pacientes con IHAF. Estudios controlados recientes han demostrado que la administración de regímenes de decontaminación enteral en forma aislada o asociada a antibioticoterapia sistémica disminuye significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y micóticas. En nuestra unidad se administra en forma rutinaria al ingreso norfloxacin y nistatina a todos los pacientes con IHAF agregándose antibioticoterapia sistémica ante la menor sospecha de infección clínica.

Estudios controlados han demostrado que los corticoides, levodopa, prostaglandina E₂ y la combinación de insulina-glucagón no tuvieron efectos beneficiosos en pacientes con IHAF. En forma similar, los recursos terapéuticos dirigidos a la causa de la IHAF son muy limitados. La excepción es la administración de N-acetil-cisteína por vía oral o sonda nasogástrica (dosis de carga de 140 mg/kg seguida por 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 horas) en la intoxicación por paracetamol, lo que disminuye la progresión al coma grado IV y mejora la sobrevida. En Europa y Canadá se utiliza una forma intravenosa de acetil-cisteína (Acetadote®). La misma se debe administrar dentro de las ocho horas de la ingesta de la droga, en una dosis de carga de 150 mg/kg en 200 ml. de dextrosa, en un periodo de 15 minutos. Se debe continuar con una dosis de mantenimiento de 50 mg/kg en 500 ml. de dextrosa, en infusión de 4 horas, seguida a su vez por una infusión de 100 mg/kg en 1.000 ml. de dextrosa administrada en 16 horas. El grupo de Londres ha demostrado que la administración de acetil-cisteína más allá de las 72 horas de la sobredosis no sólo disminuye la ocurrencia de encefalopatía grado III/IV e hipotensión que requiere inotrópicos, sino que también disminuye la mortalidad cuando se compara con un grupo control no tratado. En este periodo, la droga no sólo actúa como un antídoto sino también como un antioxidante que previene la respuesta inflamatoria iniciada por el daño oxidativo en los vasos sanguíneos. El efecto colateral más riesgoso de la acetil-cisteína es el desarrollo de anafilaxia.

El lavado gástrico y la utilización de carbón activado están indicados en las intoxicaciones por solventes orgánicos o *Amanita Phalloides*, en este último caso asociado a penicilina y al flavanoide silibinina por vía intravenosa. La rápida corrección de las anormalidades hemodinámicas es crucial en pacientes con IHAF de etiología isquémica. Desafortunadamente, el tratamiento con corticoides en la hepatitis autoinmune y con D-penicilamina en la enfermedad de Wilson es inefectivo en la mayoría de los pacientes con presentación aguda de la enfermedad. La rápida interrupción del embarazo es mandatoria en la esteatosis gravídica y el Síndrome HELLP.

El desarrollo de sistemas de soporte hepático artificial es muy atractivo para el manejo de los pacientes con IHAF. El objetivo es reemplazar en forma temporaria las funciones metabólicas del hígado, otorgando tiempo para la regeneración del tejido necrótico y permitiendo así la recuperación *ad integrum* del paciente. Además, estos sistemas permitirían mantener a los pacientes en mejores condiciones clínicas para el trasplante. La detoxificación de las toxinas hepáticas ha sido intentada utilizando una serie de sistemas tales como diferentes tipos de hemo o plasma adsorción o plasmaferesis y métodos de separación fraccional del plasma. Sin embargo, la falta de selectividad de estos procesos de extracción y los efectos colaterales que presentan impidieron su empleo en clínica.

El desarrollo del sistema de detoxificación “Molecular Adsorbents Recirculating System” (MARS®; Teraklin AG, Rostock, Germany) ha permitido avanzar en este terreno (Fig. 1). La terapia con MARS® combina la diálisis renal (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el riñón) con la diálisis hepática (remoción selectiva de sustancias normalmente eliminadas por el hígado). La extracción selectiva simultánea de toxinas solubles en agua y unidas a albúmina se basa en la terapéutica de reemplazo renal convencional y la diálisis con albúmina. A través de un catéter, la sangre del paciente es dirigida a un sistema extracorpóreo que pasa por las fibras huecas que contiene el dializador de flujo MARS®. La selectividad de la eliminación de sustancias tóxicas fuera del torrente circulatorio es asegurada por el tamaño de los poros y por el material y la capacidad de adsorción de las membranas semipermeables. Otra característica del sistema es el empleo de albúmina humana como aceptor de toxinas fuera de las fibras de la membrana en el dializado. La terapéutica con MARS® permite la estabilización del estado hemodinámico, disminuye la presión intracraneal en presencia de edema cerebral, y mejora la encefalopatía hepática y la función renal. Más de 4.000 pacientes han sido tratados entre 1999 y 2003 con más de 15.000 sesiones. Las indicaciones principales fueron la insuficiencia hepática fulminante, la insuficiencia hepática crónica descompensada, la disfunción y la no-función primaria del trasplante hepático y la insuficiencia hepática luego de la resección hepática.

En 1999, Falkenhagen y col., introdujeron un nuevo tipo de diálisis con albúmina, que produce la separación y adsorción fraccional del plasma (FPSA) (Fig. 2). En este sistema, se utiliza un filtro especialmente permeable a la albúmina con un punto de corte de aproximadamente 250.000 dalton. La albúmina y las toxinas unidas a las proteínas pasan a través de la membrana y son removidas directamente de la sangre por un absorbente especial dentro de un segundo circuito. El nuevo sistema Prometheus® combina el método FPSA con una hemodiálisis de alto flujo de la sangre en un sistema de detoxificación extracorpóreo. En la actualidad se están presentando los primeros resultados con el empleo de este sistema.

Los sistemas híbridos de asistencia son dispositivos extracorpóreos que combinan características de componentes artificiales (membranas semipermeables) y biológicos (hepatocitos) para optimizar las funciones metabólicas y excretoras. Los dos sistemas híbridos utilizados en la práctica clínica son el dispositivo de asistencia hepática extracorporea (The Extracorporeal Liver Assist Device -ELAD; VitaGen, La Jolla, Ca-) y un hígado bioartificial (HepatAssist -Circe Biomedical, Lexington, M-). Ambos sistemas han sido promisorios en ensayos tipo I y II en pacientes con insuficiencia hepática fulminante, con mejoría clínica y bioquímica, pero no se ha logrado una mejoría de la función sintética.



Fig. 1.- Sistema MARS. El primer cilindro de la izquierda permite la eliminación de toxinas; los dos cilindros centrales son columnas de adsorción, y el cilindro de la derecha es un circuito de diálisis.

Recientemente, Demetriou y colaboradores concluyeron un estudio multicéntrico con el *HepatAssist liver support system*, hígado bioartificial basado en hepatocitos porcinos contenidos en un bioreactor de fibras huecas. El estudio incluyó 171 pacientes con insuficiencia hepática fulminante y subfulminante y falla primaria del injerto luego del trasplante hepático. En el mismo se demostró una ventaja en términos de supervivencia en los pacientes tratados, con un aceptable perfil de seguridad.

Trasplante hepático

El trasplante hepático es actualmente el tratamiento de mayor eficacia para la IHAF. Por tal motivo, todos los pacientes con esta grave enfermedad deberían ser derivados precozmente a instituciones que dispongan de programas de trasplante hepático. La derivación tardía determina que muchos pacientes pierdan la opción del trasplante y fallezcan por presentar complicaciones extrahepáticas graves que constituyen contraindicaciones para el procedimiento quirúrgico. Las indicaciones de trasplante hepático en la IHAF son: 1) coma hepático grado IV, 2) encefalopatía progresiva, 3) coagulopatía progresiva, aun en presencia de mejorías transitorias del cuadro neurológico, 4) ausencia de mejoría clínica luego de varios días de hospitalización, y 5) criterios positivos del

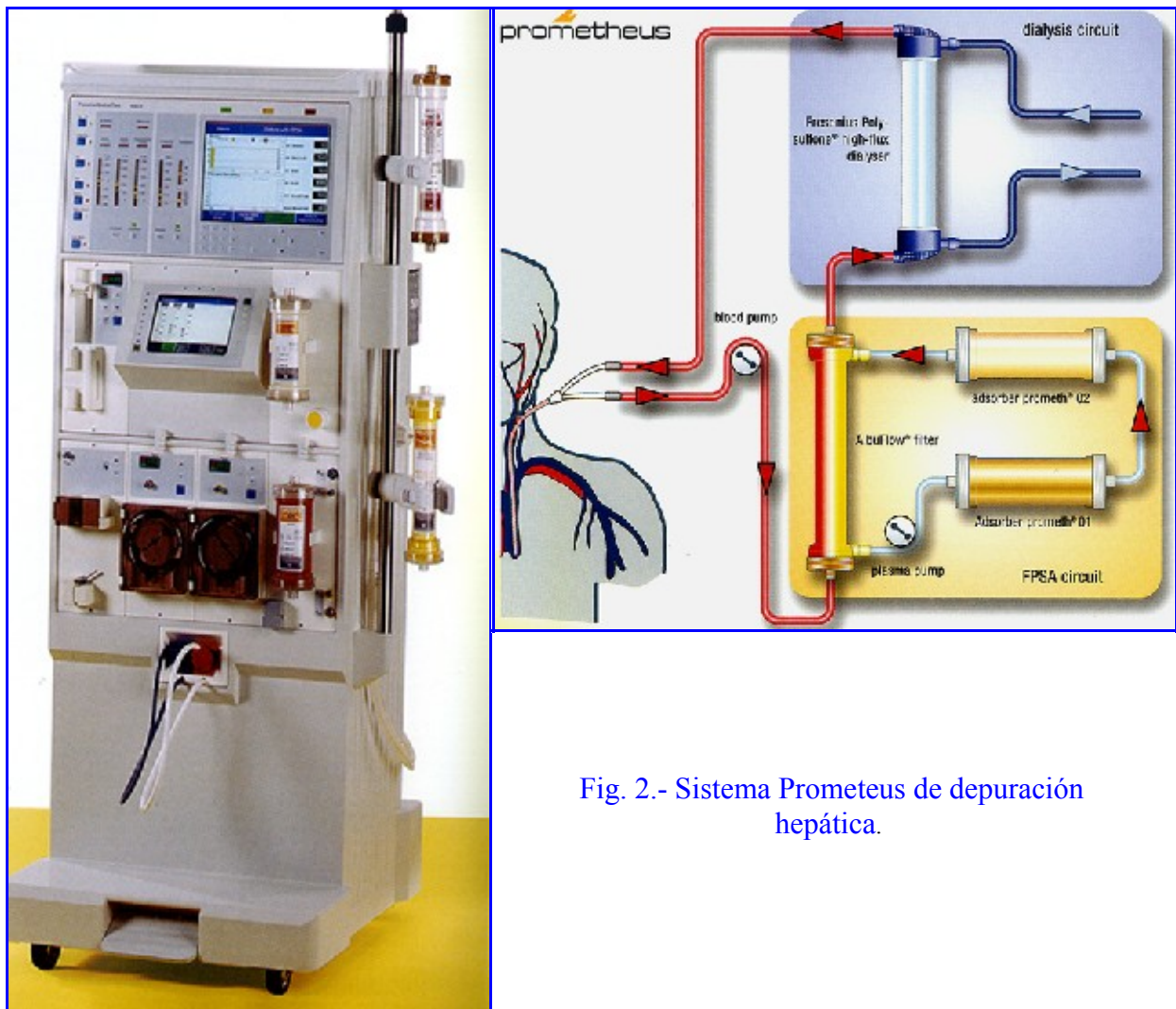


Fig. 2.- Sistema Prometeus de depuración hepática.

King's College. La indicación de trasplante hepático suele ser más sencilla en las formas fulminantes que habitualmente se asocian a un cuadro clínico más dramático con coma profundo y edema cerebral. En las formas subfulminantes y en los niños, donde la progresión de la encefalopatía es más lenta, la decisión de trasplantar es más difícil, particularmente cuando se dispone de un donante y el paciente no está en coma. La experiencia indica que en los casos que cumplen los criterios de mal pronóstico, la decisión de postergar el trasplante se asocia a mayor morbimortalidad y a una expectativa de sobrevida espontánea despreciable. Las contraindicaciones del trasplante hepático en la IHAF son similares a las de los pacientes con cirrosis e incluyen: 1) cáncer extrahepático, 2) sepsis con hemocultivos positivos, 3) SIDA o VIH (+), 4) daño cerebral irreversible, 5) enfermedades severas de otros órganos que no puedan solucionarse con un trasplante combinado, y 6) fallo multiorgánico.

Los resultados del trasplante hepático en la IHAF son excelentes aunque ligeramente inferiores a los observados en pacientes con hepatopatías crónicas. Sin embargo, los beneficios del trasplante hepático en la IHAF se encuentran limitados por su baja aplicabilidad, adjudicada a la falta de un número adecuado de donantes. En una publicación que incluye 446 pacientes de 11 centros, 105 (22%) sobrevivieron con tratamiento médico, 152 (33%) fallecieron en lista de espera o por presentar contraindicaciones para el trasplante hepático y sólo 209 (45%) fueron trasplantados. La sobrevida global fue del 56%. La mejor estrategia para aumentar la aplicabilidad del trasplante en la IHAF es aprovechar al máximo los donantes cadavéricos disponibles y utilizar todas las variantes técnicas del método. Se consideran donantes cadavéricos marginales a aquéllos que presentan distintas combinaciones de variables “desfavorables”, como edad avanzada, peso >100 Kg, esteatosis >30%, trastornos hemodinámicos (hipotensión severa, asistolias, alto requerimiento de inotrópicos), elevación de la ALT, hipoxia y acidosis. El riesgo de utilizar donantes marginales se basa en la mayor posibilidad potencial para la ocurrencia de disfunción inicial o fallo primario del injerto en el postrasplante inmediato. La compatibilidad entre donante y receptor en trasplante hepático se basa solamente en el grupo sanguíneo. En los trasplantes electivos generalmente se utilizan donantes con isogrupo sanguíneo. Sin embargo en los trasplantes hepáticos de emergencia es frecuente utilizar donantes heterogrupo que a su vez pueden ser compatibles, generalmente un donante grupo 0 en un receptor A o B, o incompatibles (Ej.: donante A en receptor B). Luego de un trasplante hepático con un donante heterogrupo incompatible la regla es la ocurrencia de rechazo hiperagudo, mediado por anticuerpos, o rechazo celular severo y resistente a los esteroides. En estos casos, el trasplante inicial con un órgano incompatible permite resolver el edema cerebral y el coma, pudiendo retrasplantarse al paciente a los pocos días en condiciones clínicas mucho más favorables. La técnica de bipartición del hígado (“*split*”) permite utilizar un donante cadavérico para dos receptores, cada uno de los cuales recibe un lóbulo hepático. El trasplante hepático con donante vivo relacionado ha sido utilizado con gran éxito en pacientes electivos. Recientemente se ha demostrado que esta técnica es de gran utilidad en niños con IHAF cuando no se dispone de un donante cadavérico.

Desde abril de 1995 a abril de 1999, 51 pacientes con IHAF, 27 niños y 24 adultos, fueron derivados al centro de trasplante hepático de la Fundación Favaloro (Buenos Aires). Seis pacientes (12%) presentaron al ingreso contraindicaciones para el trasplante hepático (sepsis, tres; muerte

cerebral, tres) y fallecieron. Sin duda, la derivación tardía fue el principal determinante de la muerte en estos casos. Ocho pacientes (16%), seis niños con hepatitis A y dos adultos con hepatitis 37 (72%) ingresaron a la lista de espera de emergencia. De ellos, dos (5%) se recuperaron espontáneamente sin necesidad de trasplante hepático, solo cuatro (11%) fallecieron en lista de espera y 31 (84%) fueron trasplantados. La sobrevida actuarial al año del trasplante hepático en la IHAF fue de 79% en comparación al 84% observado en los cirróticos internados (categoría de urgencia) y 97% en los cirróticos ambulatorios (categoría electiva). La elevada aplicabilidad del trasplante hepático en nuestra Unidad se debió a la utilización de donantes cadavéricos marginales en el 48%, donantes heterogrupo en el 40% (incompatibles en dos casos) y trasplante hepático con donante vivo relacionado en el 20%, todos estos en niños. En sólo el 12% de los casos se utilizaron donantes cadavéricos ideales y del mismo grupo sanguíneo del receptor. La IHAF es una indicación creciente de trasplante auxiliar ortotópico, una modalidad de reciente introducción. El procedimiento consiste en realizar una hepatectomía en el receptor, generalmente del lóbulo izquierdo, e injertar en esa posición un injerto cadavérico reducido. El injerto implantado resuelve la IHAF, mientras que el hígado necrótico remanente puede, con el tiempo, regenerar en forma completa. Cuando por centellografía y/o biopsia se comprueba que el hígado nativo se ha recuperado en forma completa se puede entonces suspender la inmunosupresión con la atrofia subsecuente del injerto cadavérico. La ventaja principal del trasplante auxiliar es la recuperación de la función del hígado original, evitando así las complicaciones a largo plazo de los fármacos inmunosupresores.

BIBLIOGRAFIA

- Bernuau J., Rueff B., Benhamou J.: Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 6: 97-1986
- Castells A., Salmerón J., Navasa M.: Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 105: 532-1993
- Chenard-Neu M., Boudjema K., Bernuau J.: Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. A multicenter European study. *Hepatology* 23: 1119-1996
- Cordoba J., Blei A.: Treatment of hepatic encephalopathy. *Amer J Gastroenterol* 92:1429-1997
- Demetriou A., Brown R., Busuttill R.: Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surgery* 239:660-2004
- Ellis A., Wendon J.: Circulatory respiratory, cerebral and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 16: 379-1996
- Ellis A., Hughes R., Wendon J.: Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 24:1446-1996
- Falkenhagen D., Strobl W., Vogt G.: Fractionated plasma separation and adsorption system: a novel system for blood purification to remove albumin bound substances. *Artif Organs* 23:81-1999
- Farmer D., Anselmo D., Ghobrial R.: Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17 year period. *Ann Surg* 237:666-2003
- Ferenci P., Herneth A., Stendil P.: Newer approaches to therapy of hepatic encephalopathy. *Semin Liver Dis* 16:329-1996
- Fontana R.: Acute liver failure. *Current Opinion in Gastroenterol* 14:265-1998
- Harrison P., Wendon J., Gimson A.: Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 324: 1852-1991



- Hoofnagle J., Carithers R., Shapiro C.: Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 21:240-1995
- Jefferson J.: Drug inducen hepatotoxicity. *Intern Drug Ther Newsletter* 40:25-April 2005
- Kelly D.: Managing liver failiure. *Postgrad Med J* 78:660-2002
- Jkaergard L., Liu J., Als Nielsen B.:Artificial and bioartificial support systems for acute and acute on chronic liver failure: a systematic review. *JAMA* 289:217-2003
- Krasko A., Deshpande K., Bonvino S.: Liver failure, transplantation, and critical care. *Crit Care Clin* 19:155-2003
- Lazerow S., Abdi M., Lewis J.: Drug induced liver disease 2004- *Curr Opin Gastroenterol* 21:283-2005
- Lee W.: Acute liver failiure. *N Engl J Med* 329: 1862-1993
- Maddrey W.: Drug induced hepatotoxicity 2005. *J Clin Gastroenterol* 39: Suppl 2, S83-2005
- Makin A., Williams R.: Acetaminophen overdose and acute liver failure: modern management. 1996 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. J.L.Vincent (Edit.). Springer, Berlin 1996
- Mitzner S., Stange J., Peszynski P.: Extracorporeal support of the failing liver. *Curr Opin Crit Care* 8:171-2002
- Mullin E., Metcalfe M.: Artificial liver support: potential to retard regeneration? *Arch Surg* 139:670-2004
- Murphy N., Auzinger G., Bernel W.: The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 39:464-2004
- O'Grady J., Alexander G., Hayllar K.: Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439-1989
- O'Grady J., Schalm S., Williams R.: Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*; 342: 273-1993
- Pauwels A., Mostefa-Kara N., Florent C.: Emergency liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 17:124-1993
- Rifai K., Ernst T., Kretschmer U.: Prometheus: a new extracorporeal system for the treatment of liver failiure. *J Hepatol* 39:984-2003
- Riordan S., Williams R.: Treatment of hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 337:473-1997
- Rolando N., Harvey F., Brahm J. Williams R.: Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 11:49-1990
- Rolando N., Gimson A., Wade J.: Prospective controlled trial of selective parenteral and enteral antimicrobial regimen in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 17:196-1993
- Saas D., Shakil A.: Fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin N Am* 32:1195-2003
- Salmerón J., Titó L., Rimola A.: Selective intestinal decontamination in the prevention of bacterial infection in patients with acute liver failiure. *J Hepatol* 14: 280-1992
- Silva M., Esmat E., Mirza D.: Liver transplantation in the management of fulminant hepatic failure. *En Vincent J. (Edit.): 2005 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin , 2005*
- Steiner C., Bohm S., Reske A.: Liver replacement therapy: an effective new option. *Intern J Intensive Care*, Spring 2004
- Tissieres P., Devictor D.: Drug treatment of encephalopathy associated with fulminant liver failure. *CNS Drugs* 11:335-1999
- Vinholt Schiodt F., Atillasoy E., Shakil A.: Etiology and prognosis for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Gastroenterology* 112:1376 A -1997
- Vinholt Schiodt F., Lee F: Fulminant liver disease. *Clin Liver Dis* 7:331-2003
- Villamil F., Hu K., Yu C., Oojter S., Podesta L., Makowka L.: Detection of hepatitis C virus with polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology* 22:1379-1995

