



RECEPTOR DE RIESGO

Receptores con hepatitis fulminante

María Marta Modolo, Constantino Fondevila, José Fuster* y Juan Carlos García-Valdecasas

Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante, Hospital Clínic, Barcelona, España

Introducción y epidemiología

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), fallo hepático agudo o hepatitis fulminante, se define por la aparición de insuficiencia hepática en el contexto de una hepatopatía aguda en un hígado previamente sano. Las causas de IHAG difieren en los distintos países. En el Reino Unido predomina la intoxicación por paracetamol, mientras que en Estados Unidos éste ocupa el segundo lugar. En España, la causa predominante es idiopática, seguida por la viral (principalmente por el virus de la hepatitis B [VHB])¹⁻³.

Clasificación y pronóstico

Se han descrito numerosas clasificaciones para unificar criterios en cuanto al diagnóstico de esta entidad, que se basan en el tiempo entre la aparición de los primeros síntomas de hepatitis o de la ictericia y la encefalopatía hepática. La más aplicada mundialmente es la descrita por O'Grady, que se divide en: fallo hiperagudo (0-7 días), agudo (8-28 días) y subagudo (29-72 días)¹. Los cuadros con curso evolutivo más rápido, por ejemplo el causado por el paracetamol, tienden a presentar más edema cerebral, por lo que la hernia del uncus es la causa más frecuente de muerte. Sin embargo, su pronóstico es mejor, con una supervivencia espontánea del 68%. Al contrario, en los de curso más lento predominan las complicaciones sistémicas y la causa de muerte suele ser el fallo multiorgánico, con una supervivencia menor del 25% (VHB y reacciones idiosincrásicas a drogas)².

Entre los factores de mal pronóstico se encuentran: la edad < 11 años o > 40 años (supervivencia < 10%)^{3,4}; el grado de encefalopatía (supervivencia del 77, el 79 y el 54%, según el grado II, III, IV)⁵; el curso subagudo (supervivencia 14%)⁶; la etiología viral (supervivencia del 10%); la disminución de la matidez hepática, y el cociente internacional normalizado > 4 (supervivencia < 10%)⁷. En la tabla 1^{4,8} se recogen las diferentes etiologías.

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas hasta la aparición de ictericia⁹, y suele presentarse como astenia, anorexia, náuseas, dolor en hipocondrio derecho, dispesia, vómitos y fiebre. Lo más importante a tener en cuenta en este cuadro es la aparición de complicaciones extrahepáticas, que son las que confieren gravedad a esta entidad, y ensombrecen su pronóstico³⁻⁷.

Complicaciones extrahepáticas

Encefalopatía hepática y edema cerebral

Es la complicación más grave asociada al IHAG, y puede provocar herniación cerebral seguida de muerte. La encefalopatía se manifiesta inicialmente con euforia, ansiedad, asterixis y *flapping*, y posteriormente evoluciona al letargo, somnolencia, coma y muerte.

Coagulopatía

Son varios los mecanismos de producción, como la disminución o pérdida de síntesis de factores II, V, VII, IX, X y fibrinógeno; un incremento del consumo periférico y coagulación intravascular diseminada, trombocitopenia y disfunción plaquetaria^{10,11}. Los valores de los inhibidores de la coagulación (antitrombina III, proteínas C y S) están disminuidos^{12,13}. Estas manifestaciones se traducen en forma de hemorragia espontánea, especialmente proveniente del tracto gastrointestinal.

Complicaciones renales

Las manifestaciones son de causa multifactorial y se presentan en el 40-50% de los casos. Puede deberse a la depleción de volumen e hipoperfusión sistémica, causa necrosis tubular aguda o puede exacerbar un fallo previo. La toxicidad directa de algunos fármacos (el paracetamol causa el 70%) o sustancias tóxicas también pueden provocarlo. Otras causas son el síndrome hepatorenal, la sepsis y la disminución de la resistencia vascular periférica.

Infecciones

Estos pacientes son inmunodeprimidos funcionalmente. Además, las medidas invasivas para realizar el seguimiento, como la vía venosa central, la ventilación mecánica y el sondaje urinario, favorecen las infecciones. Aproximadamente, el 80% de los pacientes con fallo hepático agudo se infectan, con presencia de bacteriemia en el 20-25% de ellos¹⁴. Muchos desarrollan sepsis grave (59%) o shock séptico¹⁵. Las infecciones por *Candida albicans* ocurren hasta en un 33% de los pacientes, generalmente durante la segunda semana de hospitalización^{16,17}.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jfuster@clinic.ub.es (J. Fuster).

Tabla 1
Etiología de la insuficiencia hepática aguda grave

Viral	Drogas y toxinas		Vascular	Metabólico	Miscelánea	Indeterminado
	Dependiente de la dosis	Idiosincrática				
VHB	Paracetamol (acetaminofeno)	Halotano	Insuficiencia cardíaca derecha	Esteatosis aguda del embarazo	Infiltración neoplásica (metástasis de linfoma)	Disfunción primaria del injerto en trasplantados
VHB + VHC	Tetracloruro de carbono	Rifampicina	Síndrome de Budd-Chiari	Enfermedad de Wilson	Autoinmunitaria	
VHA	<i>Amanita phalloides</i>	Ácido valproico	Enfermedad venooclusiva	Síndrome de Reye (AAS)	Sepsis	
VHC	Toxina del <i>Bacillus cereus</i>	Isoniazida	Hígado de shock (isquemia aguda)	Galactosemia		
CMV	Clorpromazina	Troglitazona	Infarto agudo de miocardio	Tirosinemia		
VEB	Fenitoína	Éxtasis		Intolerancia hereditaria a la fructosa		
VHS	Antibióticos (trimetoprima)					
Adenovirus	Sulfonamidas					
VVZ	Tetraciclinas AINE (bromfenaco) Hierbas medicinales: <i>Teucrium polium</i> (zamarrilla)					

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CMV: citomegalovirus; VEB: virus Epstein-Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus del herpes simple; VVZ: virus varicela zóster.

Trastornos metabólicos

La hipoglucemía ocurre en un 45% de los casos debido a la necrosis hepática masiva, que resulta en una defectuosa glucogenólisis y gluconeogénesis. También puede deberse a aumento de los valores de insulina. La acidosis metabólica es multifactorial. En las intoxicaciones por paracetamol puede deberse a este fármaco. Por otra parte, la situación de hipoperfusión que se produce en estos casos genera un estado de anaerobiosis. También podemos encontrar hipofosforemia (típica de la intoxicación por paracetamol), hiponatremia y alcalosis respiratoria⁸. La hipopotasemia en etapas iniciales y la hipomagnesemia suelen observarse en algunos casos. Se ha descrito también pancreatitis aguda, y se cree que puede deberse a la hipoxia tisular^{18,19}.

Alteraciones respiratorias y cardiocirculatorias

No hay una complicación pulmonar específica, pero hasta un 30-40% de los pacientes puede desarrollarla como consecuencia de la infección, la hemorragia pulmonar, la atelectasia y el distrés respiratorio. Los fallos en el ámbito cardiovascular son similares a los ocurridos en la sepsis, y presentan vasodilatación, aumento del gasto cardíaco, disminución de la resistencia vascular periférica e hipotensión arterial. Pueden presentarse todo tipo de arritmias, dependiendo principalmente de los trastornos metabólicos²⁰.

Diagnóstico diferencial

El interrogatorio exhaustivo es fundamental para tratar de hallar la causa de la IHAG. Deben investigarse la exposición a tóxicos, las enfermedades en el entorno familiar o laboral, los viajes realizados recientemente, la conducta sexual, el uso de drogas por vía parenteral y los antecedentes familiares.

Al ingreso del paciente, deben realizarse serologías para los distintos virus y un test de embarazo. Si hay dudas de intoxicación por fármacos, se deben realizar determinaciones séricas y/o urinarias, y también deben incluirse valores de cocaína, anfetaminas y etanol. Los anticuerpos antisíntesis son importantes como test diagnóstico en hepatitis autoinmunitaria. En pacientes jóvenes menores de 40 años y test negativos puede medirse cobre sanguíneo y en orina de 24 h y ceruloplasmina sérica.

La ecografía abdominal es indispensable para observar de forma cuidadosa el tamaño, el grado de esteatosis, las posibles lesiones ocupantes de espacio del hígado, los flujos vasculares y las posibles trombosis, los signos de hepatopatía crónica y ascitis.

En todos los casos, es importante realizar biopsia hepática, pero especialmente cuando se sospecha enfermedad neoplásica que contraindique el trasplante²¹ o no se encuentra etiología de la insuficiencia hepática^{21,22}.

Tratamiento médico

El paciente debe ingresar en una unidad de cuidados intensivos en un centro en el que se disponga de trasplante hepático y debe vigilarse de forma atenta para advertir la evolución del grado de encefalopatía y prevenir posibles complicaciones. Se debe realizar el seguimiento de estos pacientes con sonda urinaria, catéter venoso central o con Swan-Ganz y presión arterial invasiva. Se debe colocar de forma temprana sonda nasogástrica. La elevación de la cabecera de la cama a 30-45° ayuda a disminuir el edema cerebral. Como regla, deben utilizarse soluciones glucosadas al 10-50%. La intubación orotraqueal y la ventilación mecánica son obligatorias en encefalopatías III y IV, al igual que el seguimiento de la presión intracranal (PIC) mediante sensor epidural, lo que permite medir la presión de perfusión cerebral (PPC). El objetivo es mantener la PIC en cifras menores de 20 mmHg y la PPC > 40 mmHg. Esto se puede lograr con medidas de sedación, relajantes musculares, suero salino hipertónico al 30% y manitol.

Medidas de soporte hepático temporal

Los sistemas de soporte artificial se dividen en *biológicos* y *no biológicos*. Entre estos últimos, tenemos la diálisis extracorporeal con albúmina y el MARS (del inglés Molecular Adsorbents Recycling System)²³. Otro sistema ensayado es la plasmaféresis con recambio plasmático, la hemofiltración y la hemoperfusión. En cuanto a los sistemas de soporte biológico, destacan la perfusión hepática extra-corpórea, el trasplante de hepatocitos de cerdo o humanos (frescos o cultivados) y una línea celular derivada de hepatoblastoma humano, aunque éstos quedan restringidos aún a la investigación clínica⁵.

Tabla 2
Clasificación del Hospital King's Collage

	IHAG secundaria a intoxicación por paracetamol	IHAG de otras etiologías
Mayor	pH < 7,30, independiente del grado de encefalopatía	Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 7) independiente del grado de encefalopatía
Menores	Pacientes con encefalopatía grados III y IV Tiempo de protrombina > 100 s (INR > 7) Creatinina sérica > 3,4 mg/dl	Tres de los parámetros siguientes: Duración de la ictericia superior a los 7 días antes de aparecer la encefalopatía Edad < 10 años o > 40 años Etiología de hepatitis no A no B, o reacción idiosincrásica a drogas Tiempo de protrombina > 50 s (INR > 3,5) Bilirrubina sérica > 17,5 mg/dl

IHAG: insuficiencia hepática aguda grave; INR: cociente internacional normalizado.

Trasplante hepático

La indicación de trasplante hepático se ha basado en distintas clasificaciones, entre las que destacan las del Hospital King's College de Londres (tabla 2) y la de Clichy (Francia).

O'Grady (King's College)¹

La presencia de un solo factor está asociada a una mortalidad del 80% y de 3 criterios, del 95%. En la intoxicación por paracetamol, el trasplante estará indicado cuando tenga 1 criterio mayor o 2 o más criterios menores. En los pacientes de otras etiologías, la indicación será cuando cumpla el criterio mayor o cuando haya por lo menos 3 de los 5 criterios menores.

Clichy²⁴

Utiliza el factor V de la coagulación y la encefalopatía. Tienen menor aplicabilidad en la urgencia y está restringida al subgrupo de las etiologías virales.

Hospital Clínic de Barcelona

En el Hospital Clínic de Barcelona²¹, se usan los criterios siguientes:

- Curso fulminante o subfulminante.
- Grados III o IV de encefalopatía.
- Subfulminantes o subagudas: ausencia de mejoría o progresión del cuadro con tratamiento convencional.

La contraindicación absoluta para el trasplante hepático en este tipo de pacientes es el edema cerebral refractario con elevación de la PIC > 50 mmHg y disminución de la PPC < 40 mmHg durante más de 2 h²⁵.

El trasplante hepático es la técnica de elección para este tipo de pacientes. Es de destacar las connotaciones intraoperatorias específicas, y mantener la elevación de la cabecera de la camilla, no realizar oclusión vascular esplácnica, evitar al máximo la hipervolemia y la consideración de la utilización de bypass venovenoso o la técnica del piggy back.

Alternativas al trasplante convencional

Hepatectomía y shunt porto-cava previo al trasplante

Debido a que se produce lo que se denomina el «síndrome del hígado tóxico» por la necrosis masiva hepática, que lleva al fallo multiorgánico, se ha propuesto una cirugía en 2 tiempos: primero la exéresis de este hígado y la realización de un shunt porto-cava térmico lateral y luego el trasplante convencional. Según el estudio publicado por Ringe et al²⁶, el tiempo máximo de supervivencia de los pacientes anhepáticos fue de 34 h. El mantenimiento del paciente consiste en el seguimiento estricto. Algunos autores han propuesto la hemofiltración con bicarbonato sódico profiláctico para la acidosis

metabólica^{27,28}. Un prerequisito para el éxito de esta técnica es que el paciente no tenga complicaciones extrahepáticas.

Trasplante hepático auxiliar

Consiste en el implante de un injerto hepático sano localizado en forma ortotópica o heterotópica, y mantener todo o parte del hígado nativo *in situ*. Este concepto se basa en no excluir la posibilidad de la potencial regeneración espontánea del hígado nativo para recuperarse del proceso agudo, con lo que recobra la morfología y la funcionalidad. Las pocas experiencias realizadas con el hígado ubicado en posición heterotópica son decepcionantes, con una tasa alta de fallos técnicos²⁹⁻³¹. Las ventajas son que no necesita hepatectomía del hígado nativo, que el injerto puede ser total o parcial, se pueden utilizar injertos marginales (total) y que el flujo portal es compartido entre el hígado nativo y el injerto. Los resultados más favorables se han visto en series europeas usando injerto parcial en posición ortotópica. Las indicaciones se limitan a pacientes jóvenes (menores de 40 años), hepatitis de origen viral o paracetamol, cuadros de curso hiperagudo, y disfunción orgánica extrahepática estable y limitada, con disponibilidad de un injerto óptimo^{32,33}.

La técnica quirúrgica requiere que tanto el injerto como el hígado receptor se reduzcan. El objetivo es obtener un injerto que pueda permanecer en la cavidad abdominal en el espacio disponible para ello^{32,33}. El factor limitante es que la regeneración es completa sólo si la función nativa es normal (el 70% a los 3 meses), que ocurre en un 68% de los casos³⁴.

Trasplante de donante vivo

En adultos, se realiza una hepatectomía derecha reglada, con la condición de garantizar al receptor un injerto del 0,8-1 % del peso corporal total. Su evaluación debe ser rápida, en un término de 24-36 h, y simultánea de los posibles donantes. Las indicaciones están restringidas a pacientes que evolucionan de forma desfavorable y no hay disponibilidad de donante cadáver. Se aplica con más frecuencia en pediatría en casi todos los centros; en cambio, en adultos, la morbilidad del donante, los tiempos escasos para obtener el consentimiento informado en una situación de emergencia y la falta de tiempo para la reflexión familiar hacen que el trasplante sea controvertido y esté aún restringido en pacientes bien seleccionados.

Resultados

Registro Europeo de Trasplante Hepático³⁵ (01-1988 a 12-2007)

El fallo hepático agudo supone el 9% de las indicaciones de trasplante, siendo el 85% correspondiente a la IHAG.

Registro Español de Trasplante Hepático³⁶

El total de trasplantes urgentes representa el 9,2%. El fallo hepático fulminante supone el 5,1% de las indicaciones de trasplante.

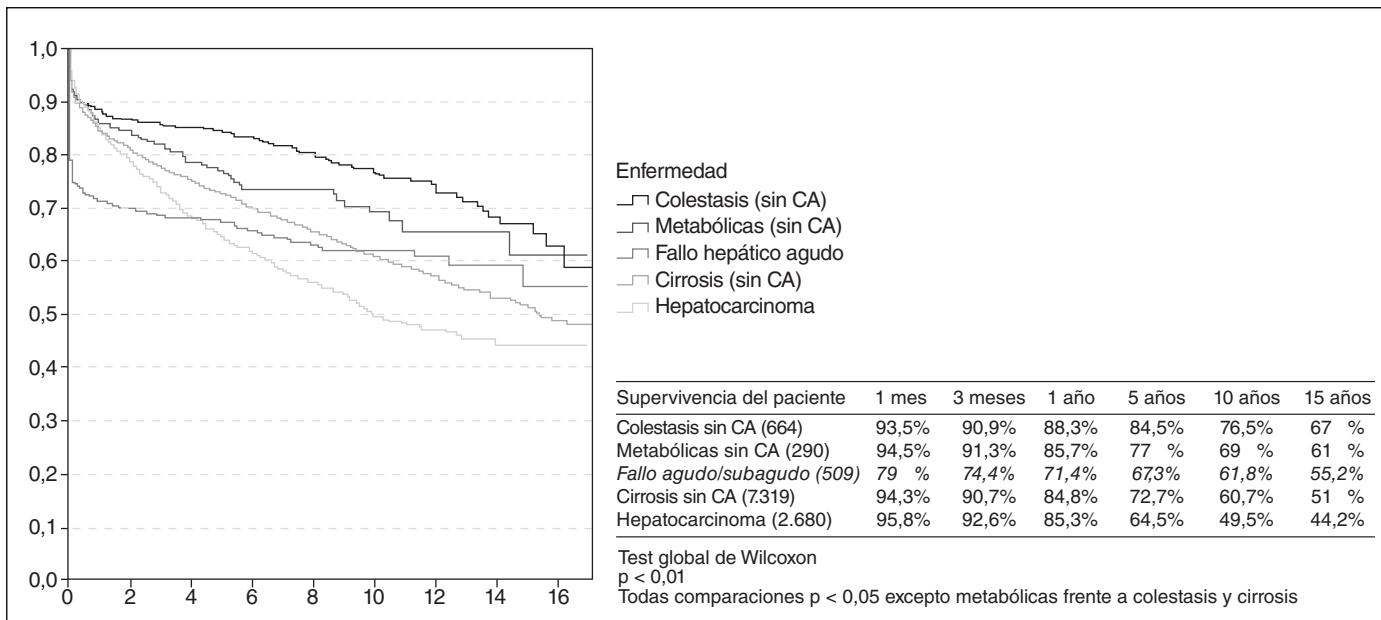


Figura 1. Supervivencia del paciente según la indicación de trasplante. Receptores adultos (1991-2007). CA: carcinoma.

Tabla 3

Curso del trasplante en el fallo hepático agudo en comparación con el resto de las etiologías y la evolución entre niños y adultos. Período 1984-2007

	Retrasplante	Muerte	Vivo	Perdido	Total
Evolución del primer trasplante según el tipo de enfermedad					
Fallo hepático agudo/subagudo, n (%)	100 (14,9)	221 (33)	335 (50)	14 (2,1)	670 (100)
Colestasis (sin hepatocarcinoma), n (%)	165 (14,5)	220 (19,4)	736 (64,8)	15 (1,3)	1.136 (100)
Cirrosis (sin hepatocarcinoma), n (%)	609 (8,0)	2.362 (31,1)	4.560 (60)	66 (0,9)	7.597 (100)
Hepatocarcinoma, n (%)	176 (6,4)	929 (33,7)	1.644 (59,6)	8 (0,3)	2.757 (100)
Metabólicas (sin hepatocarcinoma), n (%)	53 (12)	86 (19,4)	296 (66,8)	8 (1,8)	443 (100)
Otras (sin hepatocarcinoma), n (%)	38 (8,6)	165 (37,3)	239 (54,1)	—	442 (100)
Total, n (%)	1.141 (8,7)	3.983 (30,5)	7.810 (59,9)	111 (0,9)	13.045 (100)
Evolución del primer trasplante según la edad del receptor					
Infantil (0-15 años), n (%)	135 (16,8)	125 (15,6)	532 (66,3)	10 (1,2)	802 (100)
Adulto (≥ 16 años), n (%)	1.048 (8,3)	3.976 (31,4)	7.522 (59,5)	103 (0,8)	12.649 (100)
Total, n (%)	1.183 (8,9)	4.104 (30,5)	8.054 (59,9)	113 (0,8)	13.451 (100)

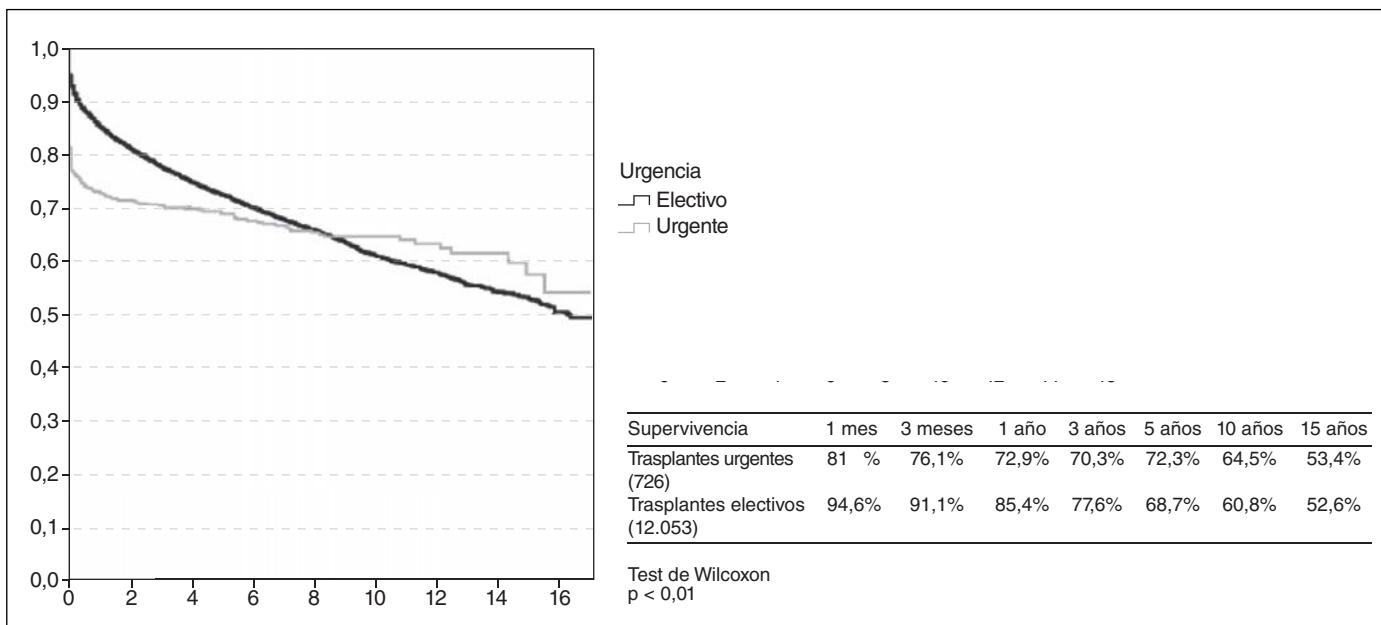


Figura 2. Supervivencia del paciente según el código de urgencia (1991-2007).

En la figura 1 se muestra la supervivencia de los pacientes según la indicación del trasplante en el período 1991-2007. En el fallo hepático agudo, la supervivencia del paciente al mes del trasplante fue del 79%, y llegó al 71% al año y al 55% a los 15 años.

Como se puede observar en la tabla 3, en este período la IHAG requirió retrasplante en un 14,9%, el 33% de ellos falleció y el 50% sobrevivió. Se ha observado una supervivencia mejor de los pacientes pediátricos (menores de 16 años), aunque éstos requirieron retrasplantes en más porcentaje de casos respecto a los adultos (el 16,8 frente al 8,3%).

En la figura 2, la supervivencia del paciente en trasplante urgente es del 81, el 72,9 y el 53,4% al mes, al año y a los 15 años, respectivamente. Es ligeramente inferior al trasplante electivo durante los primeros 3 años, aunque posteriormente las cifras se equilibran.

En un estudio epidemiológico realizado en España durante 8 años, en el que se incluyeron 15 hospitales, se mostró que en más del 30% de los casos de IHAG la etiología era desconocida. La causa siguiente fue la infección aguda por el VHB, seguida de la hepatotoxicidad por fármacos por mecanismos de hipersensibilidad o idiosincrasia (el paracetamol constituyó el 2,1% del total de los casos). La edad media fue de 37 años y el 66% fue de sexo femenino. El intervalo ictericia-encefalopatía fue inferior a 1 mes en más del 80% de casos (en el 43% inferior a 1 semana). El 56% de los pacientes recibieron un trasplante urgente. El tiempo medio de espera entre la indicación y su realización fue de 40 h (en más de tres cuartas partes inferiores a 1 día). La supervivencia de los transplantados fue del 69%. Un 18% de pacientes tenía criterios de trasplante, pero al mismo tiempo había contraindicaciones para éste; la supervivencia en este grupo fue inferior al 10%. Un 22% de casos no presentó criterios de trasplante, con una evolución excelente³⁷.

Experiencia del Hospital Clínic de Barcelona

En el período 1988-2006 se trasplantó a 97 pacientes por IHAG. El 51,5% fue de sexo masculino y la edad ± desviación estándar se situó en 35 ± 15 años. El 68% tuvo un curso fulminante, mientras que el 32% fue subfulminante. En la figura 3 se muestran las causas principales.

Los resultados en cuanto a supervivencia se muestran en las figuras siguientes. En la figura 4, la supervivencia del paciente y del injerto en el primer mes es similar, mientras que a medida que pasan los años, la supervivencia del injerto va disminuyendo. Es probable que la utilización de órganos incompatibles en algunos de estos casos sea la causa de estas diferencias a largo plazo.

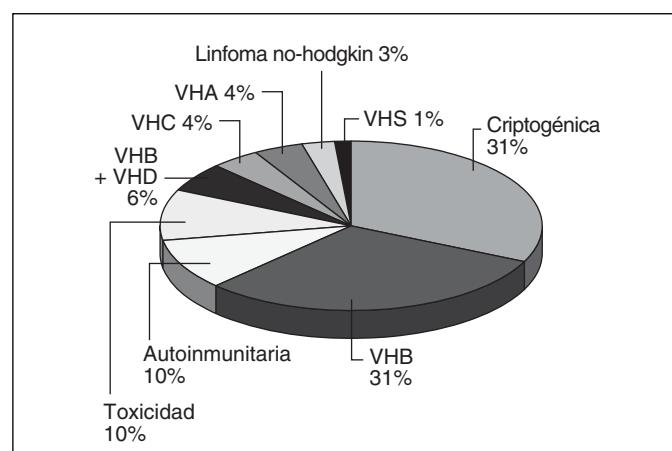


Figura 3. Etiología de la hepatitis fulminante. VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHD: virus de la hepatitis D; VHS: virus del herpes simple.

En la figura 5 se analiza la supervivencia del injerto en función de 3 períodos consecutivos. Se puede apreciar una mejoría progresiva de la supervivencia, en relación con la estrategia seguida en los últimos años por los grupos de trasplante de utilizar, siempre que exista la posibilidad, órganos idénticos o compatibles.

En la figura 6 se muestra la supervivencia del paciente. La mayor parte de los fallecimientos de los pacientes ocurre en los meses iniciales postoperatorios. Se ha producido una mejoría de la supervivencia a los 5 años (el 59 frente al 71%), probablemente debida a avances en la técnica quirúrgica, el uso de fármacos inmunodepresores y en el cuidado postoperatorio.

Conclusiones

El fallo hepático agudo, aunque es una lesión primaria del hígado, se considera esencialmente una enfermedad multiorgánica, con una morbimortalidad elevada a corto plazo, como consecuencia de las complicaciones sistémicas. La detección temprana y la derivación a un centro de trasplante, junto con el cuidado intensivo multidisciplinario, es fundamental, así como la entrada en lista de espera de trasplante lo más pronto posible. Mientras que se han descrito diferentes

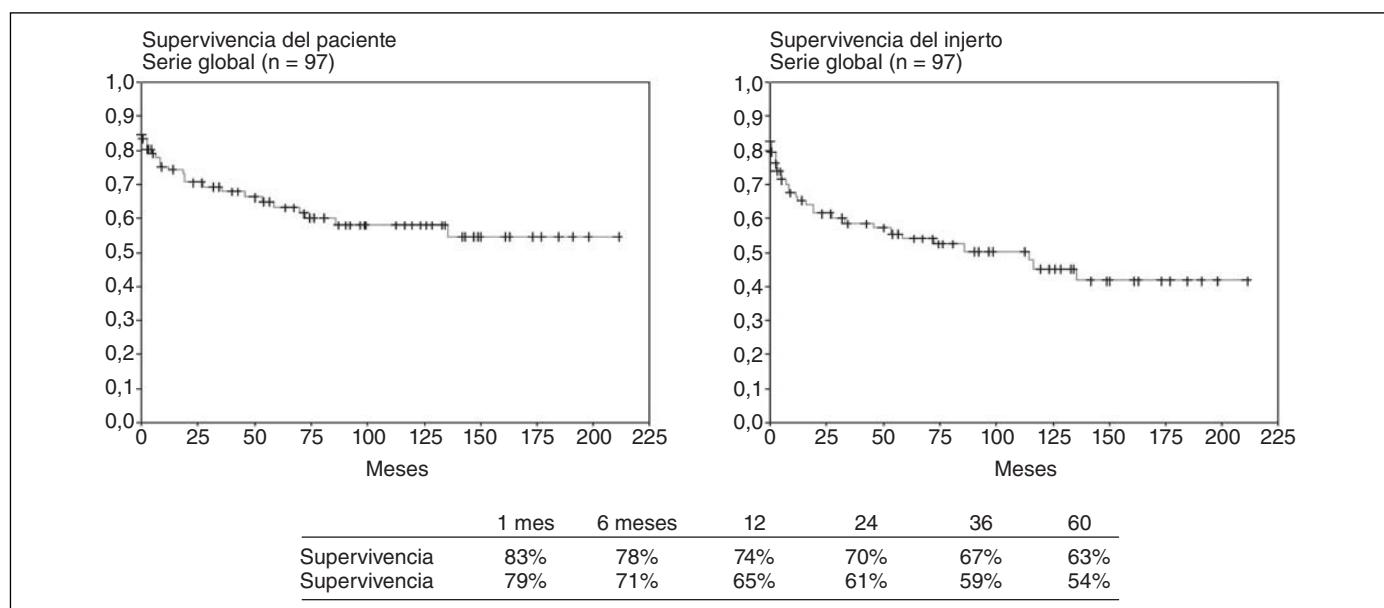


Figura 4. Supervivencia acumulada del paciente y del injerto (1998-2006).

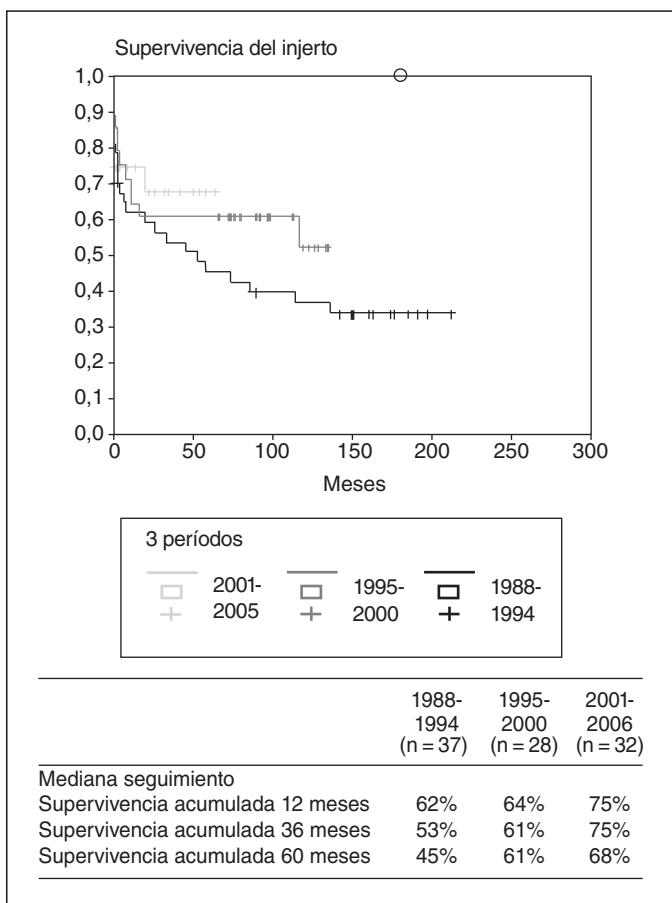


Figura 5. Supervivencia del injerto según los períodos.

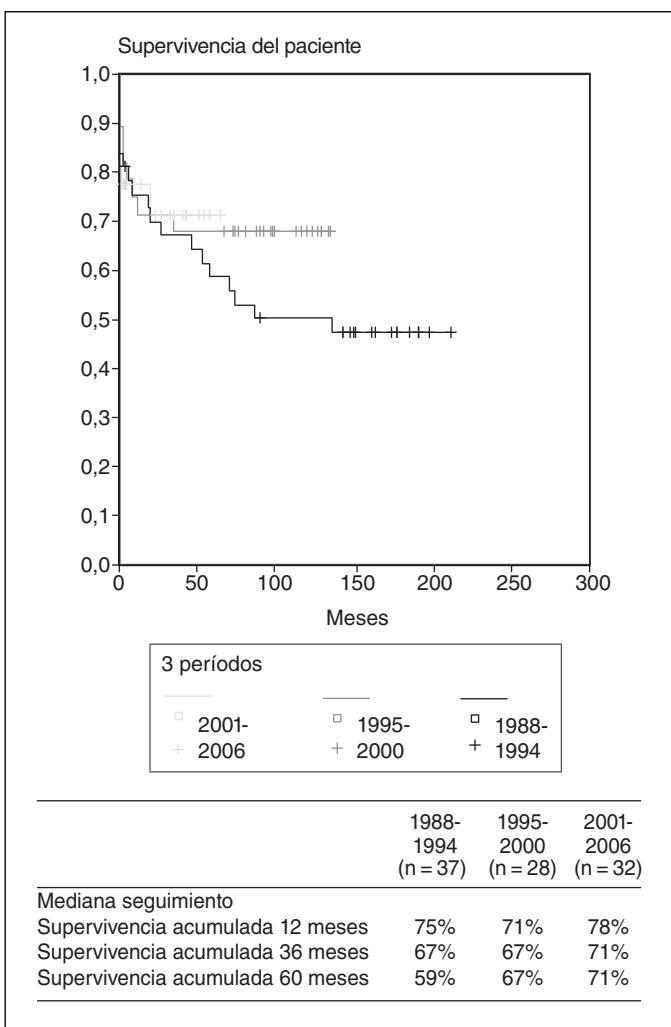


Figura 6. Supervivencia del paciente (1998-2006).

12. Pereira SP, Langley PG, Williams R. The management of abnormalities of haemostasis in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16:403-14.
13. Langley PG, Williams R. Physiological inhibitors of coagulation in fulminant hepatic failure. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1992;3:243-7.
14. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis*. 1996;16:389-402.
15. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology*. 2000;32:734-9.
16. Valera M, Contreras B. Fulminant Acute Hepatitis. *Gastr Latinoam*. 2004;15:145-9.
17. Rolando N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J, Alexander G, Casewell M, et al. Fungal infection: a common, unrecognised complication of acute liver failure. *J Hepatol*. 1991;12:1-9.
18. Parbhoo SP, Welch J, Sherlock S. Acute pancreatitis in patients with fulminant hepatic failure. *Gut*. 1973;14:428.
19. Polson J, Lee W. AASLD Position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1180-97.
20. Wigg AJ, Gunson BK, Mutimer DJ. Outcomes following liver transplantation for seronegative acute liver failure: experience during a 12-year period with more than 100 patients. *Liver Transplant*. 2005;11:27-34.
21. Mas A, Rodés J. Fulminant Hepatic failure. *Lancet*. 1997;349:1081-5.
22. Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology*. 1993;105:532-8.
23. Khan SA, Shah N, Williams R, Jalan R. Acute Liver Failure: a Review. *Clin Liver Dis*. 2006;10:239-58.
24. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. *Prog Liver Dis Vol III*. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
25. Sass DA, Shakil AO. Fulminant Hepatic Failure. *Gastroenterol Clin North Am*. 2003;32:1195-211.
26. Ringe B, Lubbe N, Kuse E, Frei U, Pichlmayr R. Total Hepatectomy and Liver Transplantation as Two-stage Procedure. *Ann Surg*. 1993;218:3-9.

factores asociados a la supervivencia para su tratamiento mejor, así como la indicación correcta para el trasplante, hay diferentes tratamientos «puente» (en forma artificial con sistemas biológicos o no) y experiencia con animales, aunque éstos requieren aún más ensayos clínicos para probar su utilidad y poder reemplazar al trasplante convencional. En el futuro, una mejor comprensión de los mecanismos encargados de la muerte de hepatocitos y del fracaso multiorgánico –sumado al desarrollo de estrategias para mejorar la regeneración del hígado– puede permitir un enfoque más específico.

Bibliografía

1. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
2. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-54.
3. Sass D, Shakil AO. Fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2005;6:594-605.
4. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240-52.
5. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognosis criteria. *Liver Transpl*. 2000;6:163-9.
6. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. *Prog Liver Dis Vol III*. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
7. Baker A, Dhawan A, Heaton N. Who needs a liver transplant? (new disease specific indications). *Arch Dis Child*. 1998;79:460-4.
8. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indications of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
9. Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis*. 2003;23:217-26.
10. Castaldo E, Chari R. Liver transplantation for acute liver failure. *HBP*. 2006;8:29-34.
11. Ong JP, Aggarwal A, Krieger D, Easley KA, Karafa MT, van Lente F, et al. Correlation between ammonia levels and the severity of hepatic encephalopathy. *Am J Med*. 2003;114:188-93.

27. Davenport A, Will EJ, Davison AM. Paradoxical increase in arterial hydrogen ion concentration in patients with hepatorenal failure given lactate-based fluids. *Nephrol Dial Transplant.* 1990;5:342-6.
28. Olbricht CJ, Huxmann-Nägeli D, Bischoff H. Bicarbonate instead of lactate buffered substitution solution for continuous hemofiltration in intensive care. *Anasth Intensivther Notfallmed.* 1990;25:164-7.
29. Moritz MJ, Jarrell BE, Armenti V, Radomski J, Carabasi RA, Zeitoun G, et al. Heterotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure-a bridge to recovery. *Transplantation.* 1990;50:524-6.
30. Terpstra OT, Reuvers CB, Schalm SW. Auxiliary heterotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1988;45:1003-7.
31. Metselarr HJ, Hesselink EJ, de Rave S, Ten Kate FJ, Lammer JS, Groenland TH, et al. Recovery of failing liver after auxiliary heterotopic transplantation. *Lancet.* 1990;335:1156-7.
32. van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT, et al. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol.* 1999;30:699-705.
33. Belghiti J, Sommacale D, Dondéro F, Zinzindohoué F, Sauvanet A, Durand F. Auxiliary liver transplantation for acute liver transplantation. *HBP.* 2004;6:83-7.
34. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Bernau J. Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1996;23:1119-27.
35. European Liver Transplant Registry 2007. Resultados disponibles en: <http://www.eltr.org>
36. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Registro Español de Trasplante Hepático. Período 1984-2007 (Décima memoria de resultados). Disponible en: <http://www.sethepatico.org/reth.php>
37. Escorsell A, Mas A, de la Mata, M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute Liver Failure in Spain: Analysis of 267 cases. *Liver Transpl.* 2007;13:1389-95.