

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"SALVADOR ZUBIRAN"**

**TITULO:  
CRITERIOS PRONOSTICOS E INDICADORES DE MORTALIDAD  
TEMPRANA  
EN FALLA HEPATICA AGUDA**

**AUTOR:  
DR. JULIO CESAR MARTINEZ SALGADO**

**TUTOR:  
DR. MARCO ANTONIO OLIVERA MARTINEZ**

**COLABORADORES:  
DR. MARIO PELAEZ LUNA  
DR. DAVID KERSHENOBICH**

**DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGIA  
INCMNSZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

**Dr. Marco Antonio Olivera Martínez**

Asesor de Tesis

Medico Cirujano, Especialista en Gastroenterología

Coordinador Medico de Transplante Hepático

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

---

**Dr. Miguel Angel Valdovinos Diaz**

Medico Cirujano, Especialista en Gastroenterología

Profesor Titular del Curso de Especialización en Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

---

**Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez**

Medico Cirujano, Especialista en Gastroenterología

Jefe de División de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**INDICE:**

	Página
<b>ANTECEDENTES.....</b>	<b>4</b>
<b>JUSTIFICACION.....</b>	<b>15</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>PACIENTES, MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>16</b>
• Universo de trabajo	
• Variables independientes	
• Variables dependientes	
• Definición de variables operacionales	
• Criterios de selección	
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>17</b>
<b>METODOLOGIA.....</b>	<b>17</b>
<b>CONSIDERACIONES ETICAS.....</b>	<b>17</b>
<b>RECURSOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>17</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>25</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>27</b>

## ANTECEDENTES:

La falla hepática aguda (FHA) es una complicación habitualmente fatal de la hepatitis aguda de cualquier etiología. Esta condición clínica resulta de necrosis masiva de los hepatocitos y liberación de sustancias proinflamatorias, situación que conlleva a encefalopatía hepática, coagulopatía, respuesta inflamatoria sistémica, disfunción multiorgánica y finalmente la muerte. A pesar de los progresos en el manejo de la FHA, la mortalidad es de 40-80% aproximadamente.<sup>1</sup>

En 1946, en una revisión de 196 casos fatales de hepatitis, *Lucke y Mallory* documentaron 94 pacientes quienes fallecieron dentro de los primeros 9 días del inicio de la enfermedad. De estos 94 pacientes, 61% fueron soldados quienes habían recibido transfusiones de sangre y hemoderivados. El termino “hepatitis fulminante” fue usado para describir esta forma única de hepatitis aguda. Tres fases de la enfermedad fueron delimitadas – una fase prodrómica o preictérica, una fase intermedia que señalaba el inicio de la ictericia y una fase final caracterizada por manifestaciones neurológicas.<sup>2,3</sup>

La definición original de falla hepática fulminante fue propuesta por *Trey y Davidson* en 1970, es un síndrome de hepatitis aguda grave complicada por el desarrollo rápido de encefalopatía hepática dentro de las 8 semanas del inicio de la ictericia en un paciente sin historia previa de enfermedad hepática. El termino “falla hepática de inicio tardío” fue aplicada para aquellos pacientes que desarrollaban encefalopatía hepática entre las semanas 8-26 del inicio de los síntomas.<sup>4,5</sup>

Esta definición ha sido utilizada desde entonces, sin embargo con el transcurso de los años se han propuesto cambios en el tiempo entre el inicio de los síntomas y la aparición de encefalopatía hepática.

En años mas recientes, una definición alternativa fue propuesta por *Bernuau et al* sugirió que el termino “fulminante” se reservara para los casos en los cuales la encefalopatía hepática se desarrollara dentro de las primera 2 semanas del inicio de la ictericia y que el termino “falla hepática subfulminante” se aplicara a los casos que la encefalopatía tuviera un curso mas insidioso y apareciera entre 2 semanas y 3 meses del inicio de la ictericia. Esta última definición es la contraparte de la falla hepática de inicio tardía propuesta originalmente. Aunque ambos fulminante y subfulminante tienen etiologías y manifestaciones clínicas similares, tienen diferencias en el pronóstico y, entonces, la diferenciación es importante.<sup>6,7</sup>

*O’Grady et al* basado en un análisis retrospectivo de 539 pacientes, sugirió una subclasificación adicional que comprende 3 distintos síndromes que dependía del intervalo de tiempo entre la ictericia y la encefalopatía. Entonces, se clasificó a la falla hepática aguda como *hiperaguda* (inicio dentro de la primera semana), *aguda* (entre 8 y 28 días) y *subaguda* (entre 29 días y 12 semanas). Esta clasificación refleja diferencias en complicaciones y sobrevivencia entre estos grupos. **(Tabla 1)**<sup>8</sup>

**Tabla 1**  
**Diferencias entre los subgrupos de la falla hepática aguda**

Subaguda	Hiperaguda		Aguda
Encefalopatía Si		Si	Si
Duración de ictericia (días) 29-72		0-7	8-28
Edema cerebral Infrecuente		Común	Común
Tiempo de protrombina prolongado	Prolongado	Prolongado	Menos
Bilirrubina Aumentada		Menos aumentada	Aumentada
Pronostico Pobre		Moderado	Pobre

O'Grady et al. Acute liver failure: redefining the syndromes. Lancet 1993;342:273-275

Los dos principales grupos en Europa con mayor experiencia clínica para FHA utilizan diferente terminología.

En el Hospital King's College en Londres, Inglaterra es utilizado el término propuesto por *Trey y Davidson*, junto con la categoría de "falla hepática de inicio tardío" en la cual la encefalopatía aparece entre las semanas 8-26 después del inicio de los síntomas.<sup>8</sup>

En contraste, en el Hospital Beaujon en Paris, Francia basan su clasificación en el intervalo de tiempo entre la primera detección de la ictericia y la aparición de la encefalopatía con el fundamento de que este intervalo de tiempo tiene una relación considerable sobre el pronóstico. Por tanto, el termino de falla hepática fulminante se restringe al propuesto por *Bernuau et al* para aquellos pacientes quienes desarrollan encefalopatía hepática dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la ictericia, y el de falla hepática subfulminante para los casos que la encefalopatía se presenta en el intervalo de 2-12 semanas.<sup>8</sup>

Ambos grupos han encontrado, paradójicamente, que aquellos pacientes con el inicio mas rápido de encefalopatía tienen mayor oportunidad de una recuperación espontánea. Los casos de hepatitis aguda con ictericia y

coagulopatía sin desarrollo de encefalopatía son referidos como hepatitis aguda grave que, por lo general tienen un excelente pronóstico. (Tabla 2)<sup>1,8</sup>

**Tabla 2**  
**Diferencias entre hepatitis aguda grave, falla hepática fulminante y subfulminante**

<b>hepática subfulminante</b>	<b>Hepatitis aguda grave</b>	<b>Falla hepática</b>	<b>Falla fulminante</b>
Encefalopatía Siempre	Nunca	Siempre	
Inicio encefalopatía semanas*	NA	< 2 semanas*	> 2
semanas**		< 8 semanas**	> 8
Sobrevida sin THO <20%	Excelente	40%	
Edema cerebral Frecuente	Nunca	Frecuente	
Falla renal Muy común	Raro	Poco común	
Infección Común	Raro	Común	
Disfunción multiorgánica Muy común	No	Común	

Gill RQ et al. Acute liver failure. J Clin Gastroenterol  
2001;33:191-198

\* Benuau et al (Francia) \*\* Trey y Davidson (Inglaterra)

NA = No Aplicable THO = Transplante Hepático Ortotópico

La incidencia precisa de la FHA no está plenamente establecida. Estimaciones pueden, sin embargo, ser extraídas de programas de trasplantes, estudios de sobrevida en población con FHA y reportes de centros hospitalarios.<sup>9</sup>

En un simposio convenido en 1995, reportaron una incidencia aproximada de 2000 casos por año de FHA en Estados Unidos, que representó 0.1% de todas las defunciones y, posiblemente, 6% de las muertes relacionadas con enfermedad hepática. Además, representan alrededor del 6% de los trasplantes hepáticos en el adulto.<sup>10</sup>

La FHA es el camino final común de una variedad de agresiones al hígado. La etiología varía dependiendo de la localización geográfica, perfil del paciente y el año del reporte. Mientras reportes históricos de 1980 señalan a la hepatitis viral como la etiología más común en los Estados Unidos, los resultados de recientes estudios prospectivos multicéntricos han identificado a la sobredosis con paracetamol (39%) y a las reacciones idiosincráticas a fármacos (13%) como las causas más frecuentes. **(Tabla 3)**<sup>9,11,12</sup>

### **Tabla 3**

#### **Etiologías de la falla hepática aguda**

---

##### **I.- Viral**

- Virus hepatotrópicos: VHA, VHB ± VHD\*, VHE
- Otros virus: VHS, CMV, virus de Epstein-Barr, adenovirus, virus de la fiebre hemorrágica

##### **II.- Drogas y toxinas**

- Dosis dependiente: Acetaminofen, tetracloruro de carbono, fósforo amarillo, sulfonamidas, tetraciclinas, metildioximetanfetaminas, herbolaria
- Idiosincrática: Halotano, isoniazida, rifampicina, ácido valproico, disulfiram, anti-inflamatorios no esteroideos
- Toxinas: Alcohol, Amanita phalloides, toxinas de Bacillus cereus

##### **III.- Metabólicas**

Hígado graso agudo del embarazo, enfermedad de Wilson, síndrome de Reye, galactosemia, tirosinemia

##### **IV.- Vasculares**

Síndrome de Budd-Chiari, enfermedad veno-oclusiva, hepatitis isquémica

##### **V.- Misceláneos**

Infiltración maligna (metástasis hepáticas, linfoma), hepatitis autoinmune, sepsis

##### **VI.- Indeterminado**

---

\* Superinfección o coinfección con VHB

VHA = Virus de Hepatitis A      VHB = Virus de Hepatitis B

VHD = Virus de Hepatitis D      VHC = Virus de Hepatitis C

VHS = Virus de Herpes Simple      CMV = Citomegalovirus

Las causas de FHA en países en desarrollo son debido predominantemente a los diferentes tipos de virus. En contraste, las etiologías en países desarrollados son heterogéneas; contrario a lo comentado anteriormente, la



hepatitis viral como causa de FHA en estos países tiene un intervalo amplio entre el 4-36%.<sup>13</sup>

La reacción idiosincrática a distintos fármacos o bien el sinergismo de los mismos parece ser la causa principal responsable de FHA en Estados Unidos y algunos países de Europa. En Inglaterra, específicamente, la sobredosis de paracetamol es por mucho la causa más frecuente de FHA con cifras que oscilan entre 60-75%.<sup>9</sup>

La identificación de la causa de FHA es sumamente importante debido a que la etiología influye sobre el pronóstico y el manejo.<sup>9</sup>

*Virus.* A nivel mundial, la hepatitis viral aguda es la causa más comúnmente identificada de FHA con 65-70% de todos los casos.<sup>14</sup>

La hepatitis viral evoluciona a FHA solo en una minoría de los casos (<1%). La razón para el desarrollo de FHA en ciertos pacientes no es clara. Factores del huésped así como la virulencia y la cantidad de virus inoculado son probablemente los factores más importantes.<sup>15</sup>

A excepción del VHC, todos los virus hepatotrópicos primarios (A, B, D, E) han sido implicados en FHA. **(Tabla 4)**<sup>7</sup>

EL VHA ocasiona la gran mayoría de los casos de hepatitis viral aguda con desarrollo de FHA en 0.2-0.4% de los casos. La infección en pacientes con edad avanzada y el daño hepático previo parecen tener riesgo incrementado en el desarrollo de FHA a partir de la infección por VHA.<sup>1,14</sup>

El VHB puede causar FHA en el 1.0-1.2% de los casos a través de varios mecanismos:

a) infección primaria aguda; b) reactivación de hepatitis B en pacientes con infección crónica por VHB; c) superinfección o coinfección con VHD y d) seroconversión espontánea.<sup>1,16</sup>

Algunos casos de FHA criptogénica puede ser ocasionada por hepatitis B. Mutaciones en los genes del VHB pueden causar un virus mutante que produce infección y enfermedad pero no antígeno de superficie (HBsAg) o hepatitis B antígeno e (HBeAg).<sup>16</sup>

El VHC ha sido implicado en enfermedades fulminantes esporádicas solo rara vez, con base en la detección de anti-VHC o carga viral en suero, pero puede ser implicado en necrosis masiva de los hepatocitos en combinación con infección aguda por VHB.<sup>15</sup>

Aunque el VHD representa <10% de hepatitis aguda relacionada con VHB, mas de la mitad de los casos de FHA en pacientes con con HBsAg positivo son debido a VHD mas que a VHB solo.<sup>15</sup>

La infección por virus de la hepatitis e (VHE) es otra potencial causa de que puede pasar desapercibido con las técnicas serologicas convencionales. Hepatitis E puede causar FHA especialmente en mujeres embarazadas durante el tercer trimestre diferentes hepatitis virales son responsables de la FHA.<sup>8, 16</sup>

Citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y herpesvirus son otros virus implicados ocasionalmente en la FHA y usualmente están asociados con estados de inmunosupresión.<sup>17</sup>

En general, la frecuencia con la que ocurren los diferentes casos de FHA a partir de hepatitis viral esta en relación particular con su localización geográfica que es un reflejo de su prevalencia.<sup>9</sup>

**Tabla 4**  
**Papel de los virus hepatotropicos en la falla hepática aguda**

---

<b>VHA</b> países	Rara vez produce FHA, aunque acontece en 20% de los casos de origen viral en desarrollados.
<b>VHB</b> reactivación	Agente mas comúnmente asociado; FHA epidémica causada por VHB mutantes; de infección crónica por VHB puede producir entidades clínicas similares a la FHA.
<b>VHC</b> origen viral	Poco, o ningún, papel; la gran mayoría de los casos de FHA presumiblemente de sin marcadores serologicos para virus hepatotropicos también son negativos para VHC.
<b>VHD</b>	Coinfección o superinfección VHB/VHD puede producir FHA.
<b>VHE</b> tercer	Causa FHA, especialmente en áreas endémicas y mujeres embarazadas durante el trimestre del embarazo.

---

*Drogas.* Factores de riesgo para FHA inducida por drogas incluyen los extremos de la edad (muy joven o muy viejo), función renal anormal, obesidad, enfermedad hepática preexistente y uso concurrente de otros agentes hepatotoxicos.<sup>1,16</sup>

La hepatotoxicidad por fármacos es la segunda causa de FHA. Cuenta con el 20% aproximadamente de los casos.<sup>4,16</sup>

Los fármacos que causan FHA pueden ser divididos en dos categorías: dosis dependiente y reacción idiosincrática. Paracetamol es el agente representativo del daño dependiente de la dosis y continua como la principal causa de FHA (como agente suicida) en Inglaterra responsable del 50-70% de los casos y en la actualidad es de las principales etiologías en Estados Unidos (~40%).<sup>16,18</sup>

El daño hepático por paracetamol es sugerido por evidencia histórica de ingestión excesiva tanto por un intento suicida o por el uso inadvertido de cantidades supra-terapéuticas. La toxicidad es dosis dependiente (10 grs/día), pero el riesgo de FHA aumenta, incluso con el consumo de dosis menores, entre los pacientes alcohólicos (depleción de glutatión) y en aquellos que utilizan fármacos inductores de isoenzimas del citocromo P-450.<sup>19</sup>

Muchos otros fármacos producen daño catastrófico en los hepatocitos, situación que es considerada una reacción idiosincrática. **(Tabla 5)**<sup>18</sup>

**Tabla 5**  
**Fármacos con reacción idiosincrática implicados en falla hepática aguda**

<b>Causas infrecuentes sinérgicas</b>	<b>Causas raras</b>	<b>Causas</b>
Isoniacida	Carbamazepina	Alcohol y
paracetamol		
Acido valproico	Ofloxacina	Trimetoprima y
sulfametoxazol		
Halotano	Ketoconazol	Isoniacida y
rifampicina		
Difenilhidantoina	Lisinopril	Isoniacida y
paracetamol		
Sulfonamidas	Niacina	Amoxicilina y ácido
clavulánico		
Propiltiouracilo	Labetalol	
Amiodarona	Etoposido (VP – 16)	
Disulfiram	Imipramina	
Dapsona	Interferon- $\alpha$	
Bromfenaco	Flutamida	
Troglitazona		
Tolcapona		

*Toxinas.* La FHA mediada por toxinas es responsable del 2-5% de todos los casos.

La frecuencia y tipo de intoxicación varia entre regiones, pero Amanita phalloides y la inhalación de hidrocarburos volátiles son las causas mas frecuentes.<sup>1,16</sup>

La ingestión de hongos (*Amanita phalloides*) es una causa relativamente común de FHA, sobretodo en países como Francia, India y Estados Unidos; sin embargo puede resultar de brotes epidémicos. <sup>1,16</sup>

En todo paciente con FHA y sospecha de toxinas como agente etiológico, debe incluir una historia enfocada a la ingestión reciente de hongos.

No hay una prueba en sangre o suero que pueda confirmar la presencia de estas toxinas, por ello este diagnóstico debe ser sospechado en pacientes con historia de síntomas ocasionados por efectos muscarínicos (sudoración profusa, vómitos y diarrea) que ocurren pocas horas después de la ingestión de hongos. <sup>1,4,16</sup>

Es importante identificar oportunamente debido a que esta condición clínica usualmente responde a reemplazo con líquidos y electrolitos has que aparecen los signos clínicos y bioquímicos de FHA (3-4 días después).

Penicilina G y silimarina son aceptados como antídotos a pesar de no existir estudios clínicos controlados que comprueben su eficacia. <sup>4,16,20</sup>

Numerosas toxinas bacterianas también han sido implicadas como causa de FHA. *Bacillus cereus* que causa intoxicación alimentaria y cuadros de gastroenteritis aguda, son causa reconocida de FHA. <sup>20</sup>

*Metabólicas.* El hígado graso agudo del embarazo (HGAE) y la enfermedad de Wilson son las principales causas metabólicas de FHA.

HGAE ocurre en el tercer trimestre del embarazo y es caracterizado por el inicio súbito de ictericia, alteraciones en el estado mental, acompañados por hipoglucemia y frecuentemente preeclampsia o síndrome de HELLP (**H** hemólisis, **EL** elevación de enzimas hepáticas, **LP** trombocitopenia; por sus siglas en ingles). <sup>20</sup>

La enfermedad de Wilson es una causa rara de FHA (2-3% de los casos). Ocurre típicamente en pacientes jóvenes acompañada por un inicio abrupto de ictericia y anemia hemolítica Coombs-negativo. Los niveles muy bajos de fosfatasa alcalina en suero (índice fosfatasa alcalina – bilirrubina <2.0) e hipouricemia son datos indirectos que sugieren enfermedad de Wilson, incluso en ausencia de otros indicadores mas específicos de esta enfermedad. <sup>1,16,20</sup>

*Vascular.* Causas vasculares de FHA son extremadamente raras. Un síndrome clínico ordinariamente referido como hígado de choque ocurre por alteraciones hemodinámicas sistémicas o bien cambios hemodinámicos locales; el común denominador de este trastorno es el gasto cardiaco bajo.

En pacientes con FHA y evidencia de trastorno cardiovascular condicionante de hígado de choque (hepatitis isquémica) el tratamiento de apoyo es el de elección. <sup>16</sup>

El síndrome de Budd-Chiari es caracterizado por obstrucción venosa hepática en cualquier parte del trayecto desde las venas suprahepáticas hasta la aurícula derecha.

El síndrome puede ser clasificado como aguda, subaguda, crónica y fulminante; esta última forma es la menos común y, evidentemente es manifestada por necrosis masiva del parénquima hepático, ictericia y encefalopatía hepática. La ascitis de presentación súbita es la manifestación propia del síndrome de Budd-Chiari.<sup>21</sup>

*Misceláneos.* Los pacientes con hepatitis autoinmune (HAI) pueden tener una presentación fulminante, pero los pacientes con anticuerpos LKM positivos (HAI tipo 2) han sido más reportados como causa de FHA.<sup>16, 22</sup>

Pacientes con sospecha de FHA por HAI deben ser tratados con esteroides y tener en lista para THO.<sup>22</sup>

La infiltración maligna del hígado puede causar FHA. La característica principal es la hepatomegalia considerable e historia de linfoma (infiltración hepática) o bien historia de cáncer, específicamente melanoma, cáncer de mama y carcinoma de células pequeñas en pulmón (metástasis hepáticas).<sup>16</sup>

*Indeterminado.* Si la etiología de la FHA no puede ser determinada después de una evaluación exhaustiva, la biopsia hepática percutánea o transyugular en su defecto es el paso más apropiado para intentar identificar la etiología específica.

Hoy en día las causas indeterminadas de FHA representan 30-40% de los casos; las causas virales, HAI y drogas/toxinas representan la mayoría de los casos cuando se logra establecer el diagnóstico.<sup>1,16</sup>

Las características clínicas más comunes de la FHA son anomalías en las pruebas de función hepática, ictericia, y, por definición, encefalopatía hepática.<sup>1</sup>

Típicamente, síntomas iniciales son inespecíficos que, incluyen fatiga, anorexia, malestar general, náusea, dolor abdominal y fiebre; finalmente aparece la ictericia. Estos síntomas progresan al desarrollo de encefalopatía hepática.<sup>15</sup>

Un punto importante en la definición de la enfermedad es que, algunos autores determinan el inicio de la enfermedad con la aparición de los síntomas (aunque sean inespecíficos) y otros a partir de la aparición de la ictericia que, es un signo clínico más específico de enfermedad hepática.<sup>23</sup>

El grado de encefalopatía hepática es un fuerte predictor del mal pronóstico (**Tabla 6**). Además, incrementa el riesgo de otras complicaciones como la neumonía por broncoaspiración, hipoxia y el incremento en el riesgo de infecciones.<sup>24</sup>

El edema cerebral y es estimado que ocurre en 75-80% de los pacientes con progresión hacia encefalopatía hepática grado III-IV y, es la principal causa de mortalidad.<sup>25</sup>

Una teorías patogénicas del edema cerebral (teoría vasogénica), es la secreción de sustancias proinflamatorias a partir de la necrosis hepática; dichas sustancias no tienen un daño directo sobre el cerebro, el efecto deletéreo se debe a daño en la células endoteliales que ocasionan disrupción de la barrera hematoencefalica con acumulación de proteínas de bajo peso molecular y perdida de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral.<sup>26,27,28,29</sup>

**Tabla 6**  
**Estadios y mortalidad de la encefalopatía por falla hepática aguda**

Grado	Síntomas clínicos
<b>Sobrevida</b>	
I 70%	Confusión leve, alteraciones en el ciclo del sueño, lentitud mental, dificultad para articular palabras
II 60%	Acentuación del estadio I, somnolencia, comportamiento inapropiado, asterixis
III 40%	Confusión marcada, lenguaje incoherente, somnolencia permanente que despierta con el estímulo, tremor, acentuado
IV <20%	Coma

El trasplante hepático es la única intervención terapéutica que ha probado beneficio en los pacientes con FHA en quienes la evaluación clínica les confiere <20% de sobrevida con solo manejo medico. Los resultados de THO en FHA tiene mejorías constantes en los años recientes, con reportes de sobrevivencia a un año del 50-80% en centros especializados. La selección de pacientes para THO es una decisión médica trascendental y actualmente se basa principalmente en indicadores pronósticos de los dos principales centros de trasplante hepático en Europa.<sup>30</sup>

Los criterios de King's College (Londres, Inglaterra), fueron identificados después de análisis retrospectivos realizados por *O'Grady et al* sobre una cohorte de 588 pacientes manejados médicamente durante 1973-1985; hallazgos que fueron posteriormente validados en 175 pacientes con FHA tratados entre 1986 y 1987. Estos criterios tienen la particularidad de diferenciar entre pacientes con FHA inducida por sobredosis de paracetamol y otras etiologías de FHA. **(Tabla 7a)**<sup>31,32</sup>

Los otros criterios pronósticos son los de Clichy (Paris, Francia), estos criterios fueron derivados de análisis multivariados en una cohorte de 115 pacientes con hepatitis fulminante por infección VHB, manejados médicamente en la era pre-transplante entre 1972-1981. Estos análisis revelaron que la edad y los niveles de factor V son los predictores mas importantes de supervivencia. Según estos criterios, el THO es recomendado en presencia de confusión mental o coma (equivalentes a encefalopatía grado III y IV) con un nivel de factor V <20% en pacientes <30 años o bien un factor V <30% en los pacientes >30 años. **(Tabla 7b)** <sup>17,33</sup>

En comparación con los criterios del King's College, los estudios de validación para los criterios de Clichy son escasos, no obstante son muy utilizados en el Norte de Europa. Su uso mas extendido ha sido limitado por dos principales factores, el primero la disponibilidad limitada y lo costoso de la medición de los niveles de factor V en otros centros y en segundo lugar que su derivación fue de una cohorte de pacientes con FHA de una sola etiología (VHB). <sup>17,31</sup>

**Tabla 7a**  
**Criterios de King's College (indicaciones para THO en falla hepática aguda)**

<b>Paracetamol</b>	<b>No-Paracetamol</b>
pH arterial <7.30 (sin tomar en cuenta el grado de encefalopatía)	INR >6.7 o TP >100 seg (independiente del grado de encefalopatía)
o (en ausencia de lo anterior)	
Los tres siguientes: 1.- INR > 7.7 NANB) 2.- Creatinina >3.4 mg/dL encefalopatía 3.- Encefalopatía grado III/IV	Tres de los siguientes: 1.- Etiología no favorable (drogas, 2.- Ictericia > 7días antes de 3.- Edad <10 o >40 años 4.- INR >3.85 5.- Bilirrubina > 17.4 mg/dL

Modificados por O'Grady et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-445

TP = Tiempo de protrombina    INR = Indices internacional normalizado    NANB = Virus No-A No-B

**Tabla 7b**  
**Criterios de Clichy**

- Coma o confusión (encefalopatía grado III/IV) y
- Factor V < 20% y edad < 30 años o
  - Factor V < 30% y edad > 30 años

Estos criterios pronósticos son los más utilizados para la selección de pacientes candidatos a THO. En los reportes originales, valores predictivos positivos y negativos para muerte en pacientes con FHA fueron 98% y 82% (King's College) y 82% y 98% (Clichy), respectivamente. Estudios de validación subsecuentes en otros centros de Europa han sugerido que la

capacidad de cada uno de estos criterios para identificar de manera confiable aquellos pacientes quienes sobrevivirán sin THO, en particular, es menos bueno que el inicialmente propuesto. (Tabla 8)<sup>17,31</sup>

**Tabla 8**  
**Seguridad de los criterios de King's College y Clichy para la selección de pacientes con falla hepática aguda para trasplante hepático**

VPN	VPP
Criterios de King's College	
• O'Grady et al (1989) 82%	98%
• Pauwels et al (1993) 50%	96%
• Anand et al (1997) 25%	68%
Criterios Clichy	
• Bernuau et al (1999) 98%	82%
• Pauwels et al (1993) 34%	89%

VPP = Valor Predictivo Positivo      VPN = Valor Predictivo Negativo

Otros marcadores pronósticos alternativos han sido propuestos e incluyen el índice de los factores VIII/V >30, niveles de proteína Gc (proteína secretada a la circulación con la destrucción de hepatocitos) y el incremento constantes de  $\alpha$ -feto proteína desde el primero al tercer día de haber iniciado el padecimiento.<sup>34,35</sup>

El sistema APACHE II, ha sido aplicado en pacientes con FHA y se ha encontrado comparable con los criterios de King's College en predecir sobrevida.<sup>1,36</sup>

Un marcador pronostico ideal es este escenario debe ser accesible, rápido, seguro, eficaz y reproducible para identificar de forma temprana a los pacientes con bajo porcentaje de sobrevida. Es importante, también, tener en cuenta la localización geográfica, por las características demográficas de la población y la frecuencia de las diferentes etiologías en FHA.

**JUSTIFICACION:**

Si bien la falla hepática aguda es una condición clínica poco común, lo cierto es también que se trata de un padecimiento con un porcentaje de mortalidad sumamente elevado.

La sobrevida en estos pacientes depende de diversos factores como la etiología, edad del paciente, grado de encefalopatía hepática y el número de complicaciones.



Se han propuesto diferentes escalas pronosticas que permitan identificar pacientes con riesgo elevado de mortalidad, sin embargo el conocimiento sobre la disponibilidad, reproducibilidad y utilidad de las diferentes variables en nuestro medio es limitada.

La importancia de este estudio es determinar la utilidad clínica de los diferentes criterios pronósticos para FHA y la identificación de indicadores de mortalidad temprana con variables disponibles y accesibles en nuestro medio.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

¿Cuales son los principales indicadores de mortalidad temprana y la utilidad de los criterios pronósticos de falla hepática aguda en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán?

### **OBJETIVOS:**

- Determinar la utilidad clínica de los criterios pronósticos de mortalidad en pacientes con falla hepática aguda.
- Identificar los principales indicadores de mortalidad temprana en pacientes con falla hepática aguda

## **MATERIAL, PACIENTES y METODOS:**

Estudio de cohorte, retrospectivo, transversal y descriptivo

## **UNIVERSO DE TRABAJO:**

Se revisaron expedientes de pacientes con falla hepática aguda de enero-1994 hasta diciembre-2003 para analizar las diferentes variables e identificar el riesgo de mortalidad.

## **VARIABLES INDEPENDIENTES:**

Falla hepática aguda (fulminante y subfulminante)

## **VARIABLES DEPENDIENTES:**

Indicadores de mortalidad para falla hepática aguda

## **DEFINICION DE VARIABLES OPERACIONALES:**

**Falla hepática aguda:** Se definió como el daño hepático agudo manifestado por ictericia y la posterior aparición de encefalopatía hepática en un paciente sin enfermedad hepática previa.

Se utilizó la definición propuesta por Bernuau et al para las subclasificaciones.

- **Falla hepática fulminante:** Fue definida como el desarrollo de encefalopatía hepática ocurrida dentro de las primeras 2 semanas del inicio de la ictericia.
- **Falla hepática subfulminante:** Es asignada al subgrupo de pacientes con desarrollo de encefalopatía hepática entre 2 semanas a 3 meses después de la aparición de la ictericia.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN:**

### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes de ambos sexos > 18 años con falla hepática aguda atendidos en el INCMNSZ.
- Expediente clínico completo (características demográficas, análisis bioquímicos convencionales, protocolo de estudio para etiología de FHA)

### **Criterio de exclusión:**

- Pacientes sin expediente clínico completo

## **ANALISIS ESTADISTICO:**

Se realizó estadística descriptiva con cálculo en porcentaje para variables nominales.

Agrupamos a los casos según el desenlace final. (muerte y sobrevida).

Se realizó análisis univariado y bivariado para encontrar la diferencia entre ambos grupos asociadas a mortalidad y aquellas con diferencias significativas se incorporaron a un modelo de regresión logística para evaluar su asociación independiente con mortalidad.

Se utilizaron prueba exacta de Fisher, razón de momios con intervalos de confianza y consideramos una  $p < 0.01$  estadísticamente significativa.

Se utilizó programa SPSS versión 10.0.

## **METODOLOGIA:**

Se hizo revisión en el archivo clínico del INCMNSZ para captura de pacientes con diagnóstico de FHA en un periodo comprendido entre enero-1994 y diciembre-2003.

Posteriormente revisión del expediente clínico de los pacientes registrados para analizar los diferentes criterios pronósticos e identificar los indicadores de mortalidad temprana con las variables clínicas y demográficas disponibles para su examinación en el instituto.

## **CONSIDERACIONES ETICAS:**

Debido a que es un estudio retrospectivo y descriptivo, solo se concretó a hacer un análisis de las variables para mortalidad en la FHA, sin implicar participación directa del paciente.

## **RECURSOS DEL ESTUDIO:**

### Recursos humanos

Residentes de Gastroenterología: Captura de pacientes con FHA en el archivo clínico, búsqueda de los expedientes clínicos, recopilación de los datos clínicos y demográficos,

creación de una base de datos y análisis de las variables encontradas.

Médico adscrito de Gastroenterología: Supervisión de los hallazgos encontrados en los expedientes clínicos.

Coordinador médico de trasplante hepático: Asesor de tesis.

### Recursos materiales

Expediente clínico

### Recursos financieros

No requiere presupuesto

## RESULTADOS:

Se revisaron un total de 58 expedientes clínicos de pacientes con FHA en un periodo comprendido de estudios desde enero 1994 hasta diciembre 2003.

Se obtuvieron características demográficas, antropométricas y factores asociados para determinar las variables asociadas a mortalidad en FHA. Además de la evaluación clínica y bioquímica a las 24 horas y 48 horas de haber iniciado el padecimiento.

De los 58 pacientes incluidos para el estudio, 42 fueron de género femenino (72.4%) y 16 del género masculino (27.4%) con edad promedio global  $36.72 \pm 15.79$  años (intervalo mínimo máximo 18-74 años) **Figura 1**

Figura 1.



No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características demográficas, antropométricas y clínicas entre ambos géneros. (**Tabla 9**)

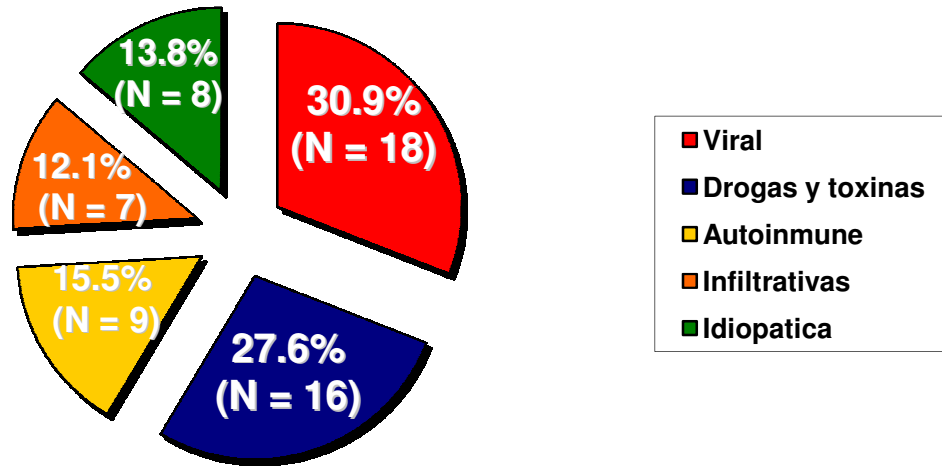
**Tabla 9**  
**Comparación entre géneros**

	Mujeres (N= 42)	Hombres (N= 16)	Valor P
Edad	$35.60 \pm 16.13$	$39.69 \pm 14.94$	NS
IMC	$26.03 \pm 5.27$	$25.95 \pm 3.70$	NS
Evolución fulminante	16 (38.1%)	6 (37.5%)	NS
Evolución subfulminante	26 (61.9%)	10 (62.5%)	NS

NS = No Significativo IMC = Índice de Masa Corporal

La principal etiología de FHA en nuestros pacientes fue viral, que junto con las drogas y toxinas representaron más de la mitad de los casos con 30.9% y 27.6% de los casos respectivamente. (**Figura 2**)

**Figura 2. Etiología de los pacientes con falla hepática aguda**



El agente etiológico específico más común fue el VHA con 10 pacientes (17.2%), y dentro de las causas virales el siguiente en frecuencia fue el VHB y en general la causa simple más común fue la HAI. (Tabla 10)

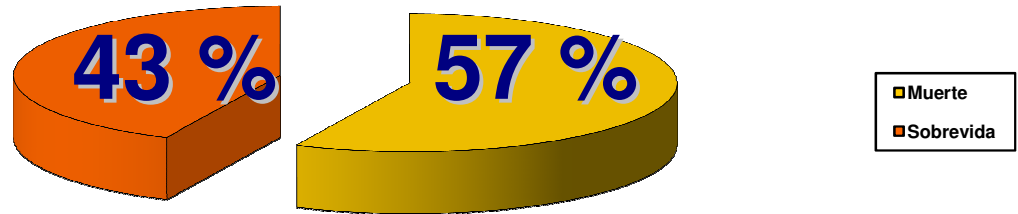
**Tabla 10**  
**Causas de falla hepática fulminante en el INCMNSZ**

Viral (N= 18)	Drogas y toxinas (N= 16)	Autoinmune (N= 9)	Infiltrativas (N= 7)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• VHA 10 (17.2%) (8.6%)</li> <li>• VHB 6 (10.3%) 1 (1.7)</li> <li>• VHS 2 (3.4) /1.7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Halotano 5 (8.6%)</li> <li>• Alcohol 4 (6.9%)</li> <li>• Paracetamol 3 (5.3%)</li> <li>• Antifímicos 3 (5.3%)</li> <li>• α-Metil-Dopa 1 (1.7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HAI 9 (15.5%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma 5</li> <li>• Metastasis</li> <li>• LGC 1</li> </ul>

El porcentaje representa el general de todas las causas de falla hepática aguda  
 El resto de las etiologías la representan las causas idiopática N= 8 (13.8%)  
 VHA= Virus de Hepatitis A, VHB= Virus de Hepatitis B, VHS= Virus de Herpes Simple  
 HAI= Hepatitis Autoinmune, LGC= Leucemia Granulocítica Crónica  
 Antifímicos: Isoniazida, rifampicina Metastasis: Cáncer de mama

La mortalidad asociada a FHA en nuestros pacientes fue el 57%, similar a la reportada a nivel mundial (40-80%) con un periodo de supervivencia global de 40 días. **Figura 3**

**Figura 3. Mortalidad asociada a falla hepática aguda**



Posterior al análisis univariado, se encontraron diferencias clínicas y demográficas estadísticamente significativas entre los grupos en relación a frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial media (TAM), escala de coma de Glasgow y evaluación pronóstica APACHE II. (**Tabla 11a**)

**Tabla 11a**  
**Diferencias clínicas y demográficas de acuerdo al desenlace de la FHA**

Variable Valor P	Sobrevivida	Muerte
Edad (años) 0.70	35.95 ± 17.4	37.79 ± 14.79
IMC 0.94	25.17 ± 3.25	26.64 ± 5.76
FC (latidos/minuto) 0.01	89.27 ± 18.83	108.14 ± 22.85
FR (respiraciones/minuto) 0.46	21.17 ± 6.37	25.97 ± 8.10
TAM (mmHg) 0.15	85.63 ± 11.48	75.57 ± 18.40
Uresis 0.66	1561.21 ± 643.21	1037.57 ± 806.67
Glasgow 0.001	12.73 ± 1.76	8.89 ± 2.81
APACHE II 0.001	8.69 ± 7.19	20 ± 7.02

IMC = Índice de Masa Corporal, TAM = Tensión Arterial Media  
FC = Frecuencia Cardiaca, FR = Frecuencia Respiratoria  
p ≤ 0.05 estadísticamente significativo

Entre los parámetros bioquímicos con diferencia entre ambos grupos para mortalidad, la hemoglobina, hematocrito, pruebas de función renal (urea y creatinina), bilirrubina total y el INR resultaron estadísticamente significativos (**Tabla 11b**).

**Tabla 11b**  
**Diferencias bioquímicas de acuerdo al desenlace de la FHA**

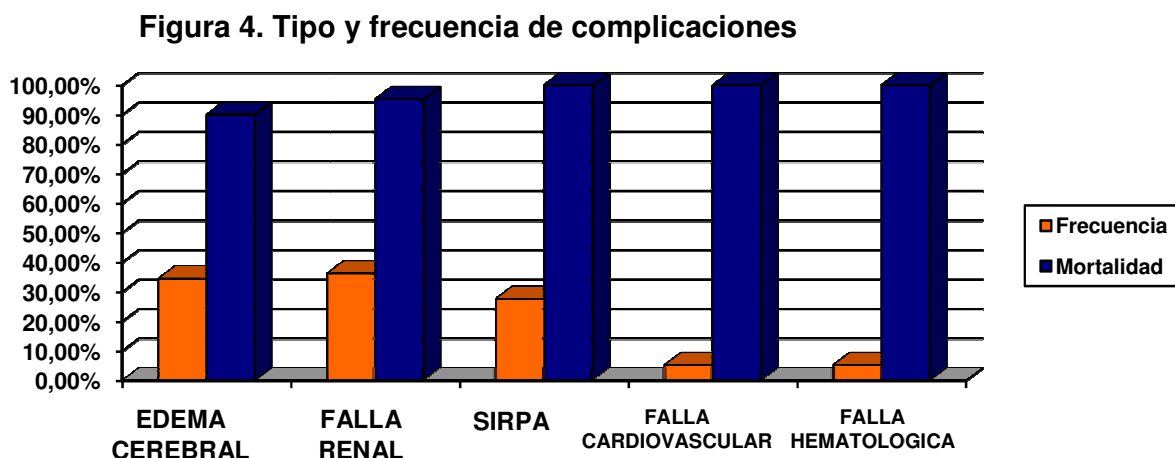
Variable Valor P	Sobrevida	Muerte
Hemoglobina (gr/dL) 0.005	12.76 ± 3.04	10.80 ± 1.86
Hematocrito (%) 0.01	37.41 ± 9.06	31.93 ± 6.17
Leucocitos (K/ul) 0.65	9.92 ± 3.34	15.68 ± 9.71
Glucosa (mg/dL) 0.79	117.54 ± 76.84	124.90 ± 100.37
Urea (mg/dL) 0.035	41.40 ± 39.79	56.61 ± 39.43
Creatinina (mg/dL) 0.046	1.37 ± 1.14	2.18 ± 1.80
Sodio (mEq/L) 0.94	136.82 ± 2.95	137.58 ± 8.04
Potasio (mEq/L) 0.93	3.79 ± 0.60	4.05 ± 1.03
Bilirrubina total (mg/dL) 0.0001	9.86 ± 7.01	17.36 ± 8.32
Albúmina (gr/L) 0.33	2.53 ± 0.84	2.11 ± 0.58
pH arterial 0.99	7.38 ± 0.57	7.31 ± 0.12
INR 0.021	1.82 ± 1.37	2.82 ± 1.66

INR = Índice Internacional Normalizado (siglas en ingles)  
P ≤ 0.05 estadísticamente significativo

La etiología de FHA que mejor sobrevida tuvo fueron por VHA (sobrevida 8/10) y HAI (sobrevida 7/9); por otra parte las etiologías con peor pronóstico para mortalidad resultaron las causas infiltrativas (sobrevida 1/7), idiopática (sobrevida 0/8) y finalmente las causas por VHS (sobrevida (0/2).

El edema cerebral y la falla renal fueron las complicaciones mas comúnmente asociadas a FHA con 34.5% y 36.2% de los casos respectivamente. La insuficiencia respiratoria se reportó en el 27.6% y finalmente la falla cardiovascular y la falla hematológica fueron las complicaciones menos presentadas con el 5.2% cada una.

**(Figura 4)**



SIRPA = Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Progresiva del Adulto

Prácticamente cualquier complicación presentada estuvo asociada con una elevada mortalidad. (ver abajo)

**Edema cerebral:** Frecuencia 34.5% (N = 20) mortalidad 18/20 (90%)

**Falla renal:** Frecuencia 36.2% (N = 21) mortalidad 20/21(95.3%)

**SIRPA:** Frecuencia 27.6% (N = 16) mortalidad 16/16 (100%)

**Falla cardiovascular:** Frecuencia 5.2% (N = 3) mortalidad 3/3 (100%)

**Falla hematológica:** Frecuencia 5.2% (N = 3) mortalidad 3/3 (100%)

El Síndrome respuesta inflamatoria sistémica se presentó en 17 pacientes (29.3%) y sepsis con diferentes estadios de gravedad en 24 pacientes. **(Figura 5)**

La sobrevida en aquellos pacientes que presentaron encefalopatía hepática grado I fue superior al 80%, mientras la presencia de encefalopatía grado III/IV tuvo una mortalidad superior al 90%. **(figura 6)**

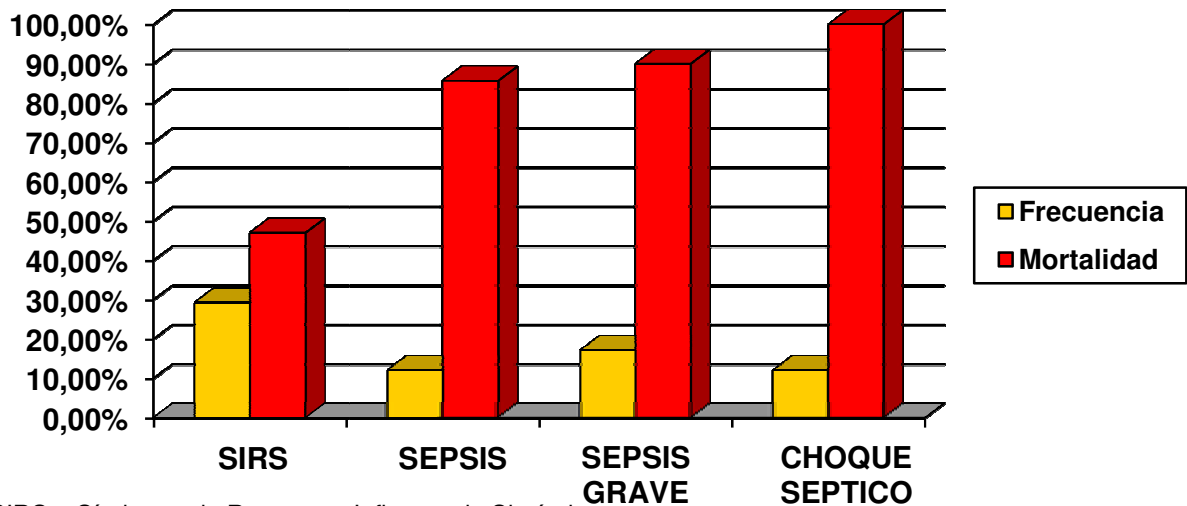


La frecuencia en la manifestación de los diferentes grados de encefalopatía fue:

grado I 29.3% (N = 17); grado II 36.2% (N = 21); grado III 20.7% (N = 12) y finalmente grado IV 13.8% (N = 8).

Tal y como se reporta en la literatura mundial, el edema cerebral estuvo asociado a encefalopatía grado III en el 66.7% y a encefalopatía grado IV en el 100% de los casos.

**Figura 5. Frecuencia y mortalidad en pacientes con desarrollo de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS) y diferentes grados de sepsis**



SIRS = Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica

Definiciones y frecuencia:

**SIRS:** FC <90 lat/min, FR >20 resp/min, Temperatura >38 o <36° C PCO<sub>2</sub> >32 mmHg

Frecuencia 29.3% (N = 17), mortalidad 8/17 (47.04%)

**SEPSIS:** SIRS + evidencia de infección

Frecuencia 12.1% (N = 7), mortalidad 6/7 (85.71%)

**SEPSIS GRAVE:** Sepsis + Tensión Arterial Sistólica <90 mmHg

Frecuencia 17.2% (N = 10), mortalidad 9/10 (90%)

**CHOQUE SEPTICO:** Hipotensión arterial refractaria

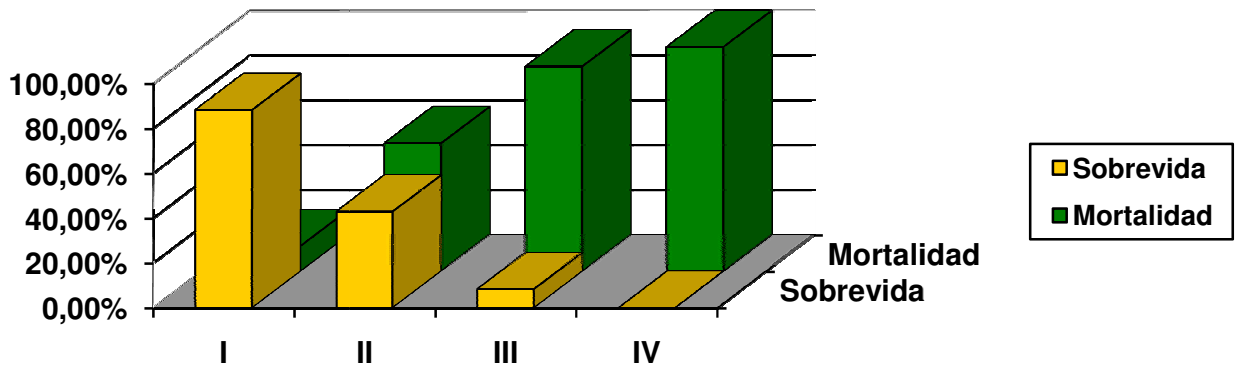
Frecuencia 12.1% (N = 7), mortalidad 7/7 (100%)

**Figura 6. Sobrevida y mortalidad de la encefalopatía hepática asociada a FHA**

88.2%

42.9%

Variable	RM	IC (95%)	P=
Sepsis	13	2-86	0.007
Encefalopatía grado III/IV	14	2-96	0.001
Insuficiencia renal	7.8	1.8-33.7	0.015
Insuficiencia respiratoria	22.8	3.5-146	0.002
APACHE>15	50	8.4-299	0.0001
Glasgow<10	10.5	1.5-72.3	0.001
TAM<80	11.2	2.4-51.3	0.005



En el análisis bivariado, encontramos que el desarrollo de sepsis en diferentes grados, encefalopatía grado III/IV, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, APACHE >15, Glasgow<10, TAM<80, se asocian a un riesgo elevado de mortalidad. (Tabla 13)

**Tabla 13**  
**Análisis bivariado de los factores asociados a mortalidad**

No encontramos diferencias en mortalidad de acuerdo al tipo de falla, fulminante vs subfulminante (p = 0.81).

Sólo 23 pacientes tuvieron los criterios estipulados por el King's College, y estuvo presentes en el 57.6 % de la mortalidad. Con lo anterior, no

encontramos una relación significativa entre los pacientes con criterios de King's College y el porcentaje de mortalidad. Prueba exacta de Fisher 0.2110; RM 2.8889, IC 95%, 0.68.

En ninguno de los pacientes obtuvimos los criterios de Clichy.

Basados en los resultados presentados, es conveniente realizar un modelo para predecir mortalidad y necesidad de THO temprano en nuestros pacientes.

## DISCUSION:

Una de las áreas más controversiales en falla hepática aguda es la identificación de indicadores de mortalidad y THO temprano.

Existen diferentes criterios pronósticos para predecir mortalidad en FHA, cada uno de ellos esta basado en estudios retrospectivos; siendo dos los principales los criterios de King's College y Clichy. Los primeros son los mas utilizados a nivel mundial y fueron establecidos por análisis de pacientes con FHA en su mayoría secundario a hepatotoxicidad por paracetamol (<70%). Situación que obliga a buscar otras variables de acuerdo a localización geográfica, debido a que en otras partes del mundo las etiologías predominantes son distintas y por ende con diferente pronostico, y la hepatotoxicidad por paracetamol representa la minoría de las causas.

Otrora, se establecieron los criterios de Clichy con el inconveniente, también, de estar basados en pacientes con FHA de una sola etiología (VHB).

Diferentes son las etiologías de FHA de acuerdo a localización geográfica; así por ejemplo en Inglaterra la causa, por mucho, mas frecuente es la intoxicación por paracetamol, en Estados Unidos, Francia y gran parte del Norte de Europa predominan las causas de origen viral, en India y Japón se reportan las causas indeterminadas en mas de la mitad de los casos.

En el presente estudio, analizamos de manera retrospectiva las características clínicas de pacientes con FHA atendidos en este instituto.

Fueron 58 pacientes los que estudiamos, la mortalidad intrahospitalaria asociada a FHA fue el 57%. Aunque se conocen diferencias significativas en pronostico y sobrevida entre la falla hepática fulminante y falla hepática subfulminante, no encontramos diferencias en mortalidad de acuerdo al tipo de falla ( $p = 0.81$ ).

No hubo predilección por edad para FHA, sin embargo, la mayoría de pacientes fueron mujeres, género predominante que ha sido reportado en otras partes.

Hepatitis viral fue la principal responsable de los casos (30.9%)

No encontramos reproducibilidad en nuestros pacientes con criterios de King's College y el porcentaje total de mortalidad. Los criterios Clichy no se establecieron en ninguno de los pacientes debido a la poca disponibilidad de los elementos requeridos para su ejecución.

Es bien conocido que la FHA tiene un pronostico muy pobre con un promedio ~ 20% de recuperación espontánea y una mortalidad superior al 80%. Las escalas pronosticas actuales son de baja especificidad y poco satisfactorias para asegurar sobrevida.

Por tanto, se requieren nuevas variables para criterios pronósticos con mayor sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

## **CONCLUSIONES:**

A pesar de un manejo medico intensivo, la mortalidad asociada a falla hepática aguda continúa elevada.

En este estudio la mortalidad fue 57%; las principales etiologías fueron virales (30.9%) seguida de drogas y toxinas (27.6%)

Después del análisis univariado, encontramos diferencias entre los grupos de desenlace final (muerte vs sobrevida) en relación a frecuencia cardiaca, tensión arterial media, bilirrubina total, hematocrito, urea, creatinina, INR, Glasgow y APACHE II.

En el análisis bivariado, encontramos que el desarrollo de complicaciones como sepsis en diferentes grados, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria, así como encefalopatía grado III/IV, escala pronostica APACHE >15 y escala de coma de Glasgow <10, se asocian en forma independiente a un riesgo elevado de mortalidad.

Los criterios establecidos por King's College no reproducen los resultados en nuestra población, por tanto se requiere de un modelo diferente para nuestros pacientes que sirva como predictor de mortalidad y THO temprano.

## **BIBLIOGRAFIA:**

- 1.- Gill, RQ, Sterling RK. Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 2001;33:191-198
- 2.- Lucke B, Mallory T. Fulminant form of hepatitis. *Am J Pathol* 1946;22:867-945
- 3.- Fingerote RJ, Bain V. Fulminant hepatic failure. *Am J Gastroenterol* 1993;21:240-252
- 4.- Capocaccia L, Angelico M. Fulminant hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991;36:775-779
- 5.- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in liver diseases*. New York: Grune & Stratton 1970: 282-298
- 6.- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106
- 7.- Mas A, Rodes J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081-1085
- 8.- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-275
- 9.- Sass DA, Shakil O. Fulminant hepatic failure. *Liver Transplant* 2005;11:594-605
- 10.- Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C et al. Fulminant hepatic failure: summary of workshop. *Hepatology* 1995;21:240-252
- 11.- Rakela J, Lange SM, Ludwig J et al. Fulminant hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985;60:289-292
- 12.- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at tertiary centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137: 947-954

- 13.- Acharya SK, Batra Y, Hazari S et al. Etiopathogenesis of acute hepatic failure: eastern versus western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:268-273
- 14.- Fontana RJ, Quallich LG. Acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol* 2001;17:291-198
- 15.- Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993;329:1862-1872
- 16.- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197
- 17.- Williams R, Riordan SM. Acute liver failure: established and putative hepatitis viruses and therapeutic implications. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:17-25
- 18.- Lee WM. Drug – induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485
- 19.- Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2003;7:351-367
- 20.- Plevris JN, Schina M, Hayes PC. The management of acute liver failure. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:405-418
- 21.- Menon KVN, Shah V, Kamath PS. The Budd-Chiari syndrome. *N Engl J Med* 2004;350:578-585
- 22.- Obermayer-Straub P, Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000;32:181-197
- 23.- Caraceni P, Van Thiel DH. Acute liver failure. *Lancet* 1995;345:163-170
- 24.- Blei AT. Brain edema and portal-systemic encephalopathy. *Liver Transplant* 2000;6:14-20

- 25.- Ferenci P. Brain dysfunction in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1994;21:487-490
- 26.- Larsen FS, Wedon J. Brain edema in liver failure: basic physiologic principles and management. *Liver Transplant* 2002;8:983-989
- 27.- Blei AT, Larsen FS. Pathophysiology of cerebral edema in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1999;31:771-776
- 28.- Larsen FS, Knudsen GM, Hansen BA. Pathophysiology changes in cerebral circulation, oxidative metabolism and blood-brain barrier in patients with acute liver failure. *J Hepatol* 1997;27:231-238
- 29.- Vaquero J, Chung C, Blei AT. Brain edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Ann Hepatol* 2003;2:12-22
- 30.- Bernal W, Wedon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2004;40:192-197
- 31.- Shakil AO, Kramer D, Mazariego GV et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl* 2000;6:163-169
- 32.- O'Grady J, Alexander G, Holayar K et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;9:189-194
- 33.- Bernuau J, Samuel D, Durand F et al. Criteria for emergency liver transplantation with acute viral hepatitis and factor V level <50% of normal: a retrospective study. *Hepatology* 1991;14:49A
- 34.- Karvountzis GG, Redeker AG. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. *Ann Intern Med* 1974;80:156-160
- 35.- Lee WM, Galbraith RM, Watt GH et al. Predicting survival in fulminant hepatic failure using serum Gc protein concentrations. *Hepatology* 1995;21:101-105
- 36.- Knauss WA, Wagner DP. The APACHE II prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critical ill hospitalized adults. *Chest* 1991;100:1619-1636