



# Insuficiencia hepática aguda

CURSO EVOLUTIVO *pág. 105*TRATAMIENTO MÉDICO *pág. 109*TRASPLANTE HEPÁTICO: INDICACIONES Y RESULTADOS. *pág. 113*

## Puntos clave

La insuficiencia hepática aguda (IHA) consiste en la claudicación brusca de todas las funciones de un hígado previamente sano, con independencia de la causa que lo produce.

Las clasificaciones de IHA propuestas por Bernuau et al y O'Grady et al son las más empleadas en la actualidad. Se basan en el intervalo entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática.

La incidencia estimada de IHA en Estados Unidos es de 2.300-2.800 casos anuales y es la causa de cerca del 6% de los trasplantes hepáticos en adultos.

La etiología más frecuente de IHA en Europa es la hepatitis viral seguida por la provocada por fármacos y tóxicos.

Estudios epidemiológicos demuestran que la etiología varía según las distintas áreas geográficas.

## Definición y etiología

EMILIO FÁBREGA GARCÍA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España.

La insuficiencia hepática aguda (IHA) o hepatitis fulminante es un síndrome clínico de presentación poco frecuente, que consiste en la claudicación brusca de todas las funciones de un hígado previamente sano, con independencia de la causa que lo produce. En general, se presenta en pacientes jóvenes con una alta mortalidad, que oscila entre el 70 y el 90%<sup>1</sup>. En los últimos años, hemos asistido a un cambio espectacular en el pronóstico de estos pacientes, gracias a la introducción del trasplante hepático, que ha permitido aumentar la supervivencia hasta alcanzar el 50-70%, según las series<sup>2-7</sup>.

## Definición y clasificación

En 1946, Lucke y Mallory<sup>8</sup> describieron los primeros casos de pacientes que siguieron una evolución fatal tras ser diagnosticados de hepatitis epidémica. El primer intento de una definición formal de IHA se atribuye a Trey y Davidson<sup>9</sup>, los cuales en 1970 establecieron los criterios que la caracterizan: aparición de encefalopatía hepática y descenso de la tasa de protrombina por debajo del 40% como consecuencia de un daño hepático grave en las primeras 8 semanas que siguen a la presentación de los síntomas clínicos, en un paciente con un hígado previamente sano y con un carácter potencialmente reversible. Posteriormente, Gimson et al<sup>10</sup> propusieron añadir el término de insuficiencia hepática de inicio tardío para los casos de aparición de encefalopatía hepática entre 8 y 24 semanas después del inicio de los síntomas. Estas 2 definiciones tienen el inconveniente de no poder precisar el inicio de la enfermedad, dada la naturaleza inespecífica de la mayoría de los síntomas. Por este moti-

vo, las 2 clasificaciones más empleadas en la actualidad se basan en el intervalo entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática<sup>11,12</sup>. En 1986 Bernuau et al<sup>11</sup> propusieron el término de hepatitis fulminante para los pacientes que desarrollaban encefalopatía hepática, en las primeras 2 semanas, después del inicio de la ictericia y hepatitis subfulminante para los pacientes con intervalos de entre 2 semanas y 3 meses entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática. Posteriormente, en 1993 O'Grady et al<sup>12</sup> propusieron otra clasificación que dividía los casos de IHA en hiperaguda, aguda o subaguda, si el tiempo entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática era inferior a una semana, entre una semana y un mes, o más de un mes y menos de 3 meses, respectivamente. Esta clasificación no sólo implica diferencias etiológicas, sino también diferencias clínicas y pronósticas. En los pacientes con fallo hepático hiperagudo predominan los casos provocados por el virus de la hepatitis A y por la toxicidad directa del paracetamol, la encefalopatía hepática suele progresar muy rápidamente y es frecuente el desarrollo de edema cerebral. Por contra, el fallo hepático subagudo suele asociarse a reacciones idiosincrásicas a fármacos, el edema cerebral aparece con mucha menos frecuencia, pero tiene un pronóstico peor.

Además, a diferencia de la definición de Trey y Davidson<sup>9</sup>, las clasificaciones propuestas por Bernuau et al<sup>11</sup> y O'Grady et al<sup>12</sup> permiten incluir casos de pacientes con enfermedad hepática crónica previamente asintomática, como pueden ser la enfermedad de Wilson, la hepatitis autoinmunitaria, la reactivación de la hepatitis por el virus B en un portador asintomático o la sobreinfección por el virus de la hepatitis delta, siempre que la enfermedad he-

## Lectura rápida



La insuficiencia hepática aguda es un síndrome clínico de presentación poco frecuente, que consiste en la claudicación brusca de todas las funciones de un hígado previamente sano, con independencia de la causa que lo produce.

Las clasificaciones propuestas por Bernuau et al y O'Grady et al son las más empleadas en la actualidad, y se basan en el intervalo entre la aparición de ictericia y el desarrollo de encefalopatía hepática.

En general, se presenta en pacientes jóvenes con una alta mortalidad, que oscila entre el 70 y el 90%. El trasplante hepático ha permitido modificar la supervivencia hasta alcanzar el 50-70% de los pacientes.

La incidencia real de la IHA está subestimada, ya que no hay un código específico de registro para ella. En Estados Unidos, la incidencia es de 2.300-2.800 casos anuales y es la causa de cerca del 6% de los trasplantes hepáticos en adultos. Sin embargo, en Extremo Oriente es la causa de más de dos tercios de los trasplantes hepáticos.

La etiología varía según las áreas geográficas. Así, los fármacos, especialmente el paracetamol, son en Dinamarca, Reino Unido y Estados Unidos la causa más frecuente de IHA por sobredosis accidental o tentativa de suicidio, y en Europa la causa más frecuente es la hepatitis viral B seguida de la provocada por fármacos tóxicos.



pática se haya descubierto en las últimas 26 semanas<sup>13</sup>.

## Epidemiología

La incidencia real de la IHA probablemente está subestimada, ya que no hay un código específico de registro para ella. En Estados Unidos, la incidencia estimada de IHA es de 2.300-2.800 casos anuales y es la causa del 0,1% de todas las muertes, de aproximadamente el 6% de las muertes a causa de enfermedad hepática y de cerca del 6% de los trasplantes hepáticos en adultos<sup>14,15</sup>. En el Reino Unido provoca menos de 500 muertes anuales, y es la causa de menos del 15% de los trasplantes hepáticos<sup>16</sup>. Sin embargo, en Extremo Oriente es la causa de más de 2 tercios de los trasplantes hepáticos<sup>17</sup>.

## Etiología

La identificación de la causa de IHA es muy importante, ya que ésta influye en el pronóstico y la actitud terapéutica. La causa más frecuente de IHA es la hepatitis viral, seguida de la debida a fármacos, tóxicos y una miscelánea de condiciones incluidas en la tabla 1. Estudios epidemiológicos demuestran que la etiología varía según las áreas geográficas (tabla 2). Los fármacos, especialmente el paracetamol, son en algunos países, como Dinamarca<sup>18</sup>, Reino Unido<sup>19</sup> y Estados Unidos<sup>6,20,21</sup>, la causa más frecuente de IHA por sobredosis accidental o con tentativa de suicidio (35-70%), y es excepcional en el resto de países de Europa y Asia (tabla 2). Por este motivo, en Reino Unido, en septiembre de 1998, se modificó la legislación sobre la dispensación de paracetamol, y se observó una disminución del 20% de las muertes por esta causa, y hasta del 50% en los pacientes sometidos a trasplante hepático por IHA<sup>22</sup>. Debe tenerse en cuenta que la hepatotoxicidad por paracetamol es dependiente de la dosis, y la dosis de riesgo es de 7,5 g para los adultos y 150 mg/kg en los niños, aunque puede ocurrir con dosis inferiores, particularmente en los pacientes con consumo crónico de alcohol, malnutridos o en tratamiento con inductores enzimáticos, como son los antiepilépticos (fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) o tuberculostáticos, como la isoniacida y la rifampicina<sup>13,23</sup>. La lista de fármacos capaces de causar daño hepático agudo e IHA por reacciones de tipo idiosincrásico es considerable, y aumenta con la introducción de nuevos fármacos. Entre ellos sobresalen los antibióticos, antiinflama-

torios no esteroideos, los antiepilépticos y los tuberculostáticos<sup>13,24,25</sup> (tabla 1). Además, cabe destacar que el consumo de 3,4-metilendioxi-metanfetamina o "éxtasis" se ha incrementado en las últimas 2 décadas entre los jóvenes de toda Europa, debido a sus efectos euforizan-

**Tabla 1.** Etiología de la insuficiencia hepática aguda

<b>Viral</b>
VHA, VHB, VHC con coinfección/superinfección con el VHD, VHE, VHS, CMV, VEB, VHVZ, adenovirus, virus de la fiebre hemorrágica, fiebre amarilla
<b>Fármacos</b>
Dependiente de la dosis: paracetamol Idiosincrásica: isoniacida, metildopa, halotano, ácido valproico, penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, quinolonas, alopurinol, propiltiouracilo, amiodarona, ketoconazol, AINE, disulfiram Efecto sinérgico: alcohol y paracetamol, isoniacida + rifampicina + trimetoprim + sulfametoxazol, barbitúricos + paracetamol, amoxicilina + clavulánico
<b>Toxinas</b>
Tetracloruro de carbono, tricloroetileno, fósforo amarillo, hierbas medicinales, amatoxina ( <i>Amanita phalloides</i> , lepiota, galerina)
<b>Drogas ilegales</b>
Éxtasis (3,4 metildioximetanfetamina), cocaína
<b>Metabólica</b>
Enfermedad de Wilson, hígado graso del embarazo, síndrome de Reye, galactosemia, tirosinemia, intolerancia hereditaria a la fructosa
<b>Vascular</b>
Insuficiencia cardíaca derecha, síndrome de Budd-Chiari, enfermedad venooclusiva, hepatitis isquémica, hígado de shock, golpe de calor
<b>Sistémica</b>
Hepatitis autoinmunitaria, sepsis, infiltración maligna (metástasis hepáticas, linfoma)
<b>Otras</b>
Fallo primario del hígado trasplantado, trombosis de la arteria hepática, posthepatectomía parcial

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; CMV: citomegalovirus; VEB: virus de Epstein Barr; VHA: virus de la hepatitis A; VHB: virus de la hepatitis B; VHD: virus de la hepatitis delta; VHE: virus de la hepatitis E; VHS: virus herpes simple; VHVZ: virus herpes varicela zóster.

tes. La hepatotoxicidad es uno de sus efectos adversos, y puede llegar a provocar casos de IHA, sobre todo en individuos menores de 30 años<sup>26,27</sup>.

En otras latitudes, como la India, la causa más frecuente de IHA es la infección por el virus de la hepatitis E, sobre todo durante el tercer trimestre del embarazo<sup>28,29</sup>, siendo esta etiología prácticamente inexistente en Europa y Estado Unidos (tabla 2). En Extremo Oriente, el virus de la hepatitis B (VHB) es la principal causa de IHA<sup>29</sup>, aunque recientemente, por la reaparición de la tuberculosis, se está observando un incremento de los casos relacionados con la toma de tuberculostáticos<sup>30</sup>. El riesgo de desarrollar IHA es mucho más alto cuando la infección por el virus de la hepatitis B se asocia a la infección por el virus de la hepatitis delta. La mayoría de los casos (casi un 80%) se deben a superinfección en portadores crónicos del VHB y el resto son consecuencia de coinfección por el VHB y el virus de la hepatitis delta. El desarrollo de IHA puede ocurrir también por una reactivación espontánea de una hepatitis crónica B o después de la retirada de fármacos quimioterápicos o inmunosupresores. Por este motivo, actualmente se recomienda iniciar tratamiento profiláctico con un análogo de los nucleós(t)idos en todos los pacientes portadores del VHB que reciban tratamiento quimioterápico o inmunosupresor, y mantenerlo como mínimo hasta 6 meses después de la retirada de éste<sup>31,32</sup>. En España, se ha realizado recientemente un estudio retrospectivo, multicéntrico, en el que se han incluido 267 casos de IHA atendidos en 17 hospitales españoles durante un período de 8 años (1992-2000). Los resultados de este estudio demuestran que la causa más frecuente de IHA en España es la infección por el VHB, con cifras comparables a las observadas en Francia y la India<sup>7,29,33</sup>, seguida por las reacciones a fármacos o tóxicos<sup>7</sup>. Estos resultados contrastan con los observados en Estados Unidos<sup>6,15,20</sup> y Reino Unido<sup>16,19</sup>, donde la inci-

dencia de hepatitis A y B ha disminuido progresivamente desde 1980, probablemente en relación con la introducción de los programas de vacunación y las mejoras higiénico-sanitarias<sup>34-37</sup>.

En este mismo estudio español, se observó que el 4% de los casos de IHA estaban provocados por el consumo de setas que contenían amatoxinas<sup>7</sup>. La intoxicación por setas es un problema fundamentalmente europeo, ya que hay la costumbre de recoger setas silvestres para consumo humano. En el mundo se han identificado más de 2.000 especies de setas, de las cuales aproximadamente unas 50 especies son tóxicas para el hombre<sup>38</sup>. De entre ellas, destaca *Amanita phalloides*, que es la causa de la gran mayoría de los casos mortales<sup>38-40</sup>. Se producen 50-100 muertes anuales por esta causa en Europa, cifras muy superiores a las 100 muertes descritas en un período de 5 años en Estados Unidos<sup>39,40</sup>.

Finalmente, cabe señalar que en una proporción no despreciable de casos, hasta un 28% según las diferentes series (tabla 2), no se puede identificar la etiología de la IHA y, probablemente, pueda estar contribuyendo a ella el consumo cada vez mayor de productos de herboristería de pretendido valor medicinal<sup>41,42</sup>.

## Bibliografía



● Importante ● Muy importante

1. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology*. 1995;21:240-52.
2. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg*. 2003;237:666-76.
3. Fernández JA, Robles R, Marín C, Hernández Q, Sánchez F, Ramírez P, et al. Fallo hepático fulminante y trasplante hepático. Experiencia en el hospital Virgen de la Arrixaca. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:333-40.

**Tabla 2.** Variaciones geográficas en la etiología de la insuficiencia hepática aguda (%)

	Paracetamol	Fármacos	Indeterminada	Hepatitis A o B	Hepatitis E
Estados Unidos <sup>6</sup>	39	13	17	12	-
Reino Unido <sup>19</sup>	70	5	7	5	-
India <sup>29</sup>	-	5	24	33	38
Japón <sup>29</sup>	-	14	62	34	-
Francia <sup>33</sup>	2	15	18	49	-
España <sup>7</sup>	2	17	32	37	-

## Lectura rápida



La hepatotoxicidad por paracetamol es dependiente de la dosis, aunque puede ocurrir con dosis terapéuticas, particularmente en pacientes con consumo crónico de alcohol, malnutridos o en tratamiento con inductores enzimáticos.

La lista de fármacos capaces de causar daño hepático agudo e IHA por reacciones de tipo idiosincrásico es considerable, y aumenta con la introducción de nuevos fármacos, entre los que destacan los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos, los antiepilépticos y los tuberculostáticos.

El consumo de éxtasis se ha incrementado en las últimas 2 décadas entre los jóvenes de toda Europa. La hepatotoxicidad es uno de sus efectos adversos, y puede llegar a provocar casos de IHA, sobre todo en individuos menores de 30 años.

La causa más frecuente de IHA en la India es la infección por el virus de la hepatitis E durante el embarazo y en Extremo Oriente, la hepatitis B.

La intoxicación por setas que contienen amatoxinas es un problema fundamentalmente europeo, donde hay la costumbre de recoger setas silvestres para consumo humano.

Hasta en un tercio de los pacientes no se puede identificar la causa de la IHA. Probablemente, puede ser que contribuya a ella el consumo de productos de herboristería.



## Bibliografía recomendada

**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.**

*Se trata del estudio retrospectivo, multicéntrico, más extenso realizado en España. Se analizó a 296 pacientes, y se observó que la causa más frecuente de insuficiencia hepática aguda era la infección por el virus de la hepatitis B, seguida por las reacciones a fármacos o tóxicos. En aproximadamente una tercera parte de los casos, no fue posible reconocer una etiología concreta.*

**Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology. 2005;42:1364-72.**

*Estudio prospectivo, multicéntrico, que demuestra que la intoxicación por paracetamol es la principal causa de insuficiencia hepática aguda en Estados Unidos. Se observó sobredosis no intencionada en el 48% de los casos. Este grupo de riesgo estaba compuesto por pacientes polimedados con antidepresivos, narcóticos, otros analgésicos o con abuso crónico de alcohol.*

**Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. Hepatology. 2005;41:1179-97.**

*Excelente revisión y posicionamiento de la Asociación Americana para el Estudio del Hígado sobre la insuficiencia hepática aguda.*

- Bautista MD, Pozo JC, De Asís F, Sánchez-Tembleque MD, Martos JM, Sancho H. Fallo hepático agudo en un hospital con programa de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:211-4.
- Navasa M, Panés J, Terés J, Bruguera M, Rodés J. Insuficiencia hepática aguda grave: análisis de 51 casos. *Gastroenterol Hepatol.* 1986;9:221-7.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt 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.
- 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.
- Lucke B, Mallory T. Fulminant form of epidemic hepatitis. *Am J Pathol.* 1946;22:867-945.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editors. *Progress in Liver Diseases.* 3rd ed. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
- Gimson AE, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R. Late onset hepatic failure: clinical, serological and histological features. *Hepatology.* 1986;6:288-94.
- Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis.* 1986;6:97-106.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet.* 1993;342:273-5.
- Polson J, Lee WM. American Association for the Study of Liver Disease. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology.* 2005;41:1179-97.
- Seaberg EC, Belle SH, Beringer KC, Schivins JL, Detre KM. Liver transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. En: Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical transplantations 1998.* Los Angeles: UCLA Tissue Typing Laboratory; 1999. p. 17-37.
- Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a Western perspective. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:480-8.
- Hartley P, Petrukevitch A, Reeves B, Rolles K. The National Liver Transplantation audit: an overview of patients presenting for liver transplantation from 1994 to 1998. On behalf of the Steering Group of the UK Liver Transplantation Audit. *Br J Surg.* 2001;88:52-8.
- Bowen DG, Shakel NA, McCaughan GW. East meets West: acute liver failure in the global village. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15:467-9.
- Larsen FS, Kirkegaard P, Rasmussen A, Hansen BA. The Danish liver transplantation program and patients with serious acetaminophen intoxication. *Transplant Proc.* 1995;27:3519-20.
- Ellis A, Rhodes A, Jackson N, O'Grady JG, Harrison PM, Rela M, et al. Acute liver failure (ALF) in a specialist intensive care unit; a 7 year experience. *Crit Care.* 1998;(Suppl 1):P150.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42:1364-72.
- Lee WM. Acute liver failure in the United States. *Semin Liver Dis.* 2003;23:217-26.
- Sheen C, Dillon J, Bateman D, Appleby L, Ginelli D, Bennewith O, et al. Paracetamol pack size restriction: the impact on paracetamol poisoning and over-the-counter supply of paracetamol, aspirin and ibuprofen. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:329-31.
- Schiødt FV, Rochling FJ, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban country hospital. *N Engl J Med.* 1997;337:1112-7.
- Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1135-51.
- Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:1401-9.
- Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmeron JM, Moreno V, Nogue S, et al. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol.* 1998;29:394-7.
- Ellis AJ, Wendon JA, Portmann B, Williams R. Acute liver damage and ecstasy ingestion. *Gut.* 1996;38:454-8.
- Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat.* 2003;10:224-31.
- Cheng VC, Lo CM, Lau GK. Current issues and treatment of fulminant hepatic failure including transplantation in Hong Kong and the Far East. *Semin Liver Dis.* 2003;23:239-50.
- Singh J, Garg PK, Tandon RK. Hepatotoxicity due to anti-tuberculosis therapy. Clinical profile and reintroduction of therapy. *J Clin Gastroenterol.* 1996;22:211-4.
- Lok ASF, McMahon BJ. AASLD Practice Guideline, Chronic Hepatitis B: Update of Recommendations. *Hepatology.* 2004;39:1-5.
- Torres M. Consenso para el tratamiento de la hepatitis B y C. Hepatitis B en situaciones especiales. *Gastroenterol Hepatol.* 2006;29(Supl 2):76-81.
- O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J.* 2005;81:148-54.
- Goldberg D, McMenamin J. The United Kingdom's hepatitis B immunisation strategy—where now? *Commun Dis Public Health.* 1998;1:79-83.
- Advisory Committee on Immunization Practices (AICP); Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (AICP). *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-7):1-23.
- Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han S-H, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology.* 2006;44:1589-97.
- Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA.* 2005;294:194-201.
- Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol.* 2005;42:166-9.
- Escudé L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *J Hepatol.* 2007;46:466-73.
- Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, Post AB, Gramlich T, Henderson JM, et al. Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol.* 2001;56:3195-8.
- Stedman C. Herbal hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2002;22:195-206.
- Larrey D. Hepatotoxicity of herbal remedies. *J Hepatol.* 1997;26(Suppl 1):47-52.