

# Insuficiencia hepática aguda

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA *pág. 101*CURSO EVOLUTIVO *pág. 105*TRATAMIENTO MÉDICO *pág. 109*

## Puntos clave

El trasplante hepático es a día de hoy el único tratamiento que ha demostrado un cambio sustancial en la supervivencia de los pacientes con insuficiencia hepática aguda (IHA).

Los criterios pronósticos del King's College y los de Clichy son los más empleados a la hora de decidir la indicación del trasplante hepático en pacientes con IHA.

La rapidez en el deterioro de un paciente con IHA y la posible aparición de complicaciones graves, que supongan una contraindicación para el trasplante, hace imprescindible el envío temprano de estos pacientes a centros con programas de trasplante hepático.

Aunque es posible utilizar diferentes técnicas de trasplante, parece que el trasplante ortotópico completo ofrece los mejores resultados, si bien no hay estudios aleatorizados que certifiquen rotundamente esta afirmación.

La urgencia vital de estas situaciones conlleva que en ocasiones sea preciso aceptar donantes marginales o incompatibles antes de la aparición de complicaciones que supongan una contraindicación absoluta para el trasplante.

## Trasplante hepático: indicaciones y resultados

ENRIQUE FRAGA RIVAS Y MANUEL DE LA MATA GARCÍA

Sección de Hepatología. Unidad de Trasplante Hepático. Unidad Clínica del Aparato Digestivo. Hospital Reina Sofía. Córdoba. España.

La insuficiencia hepática aguda (IHA) se define como la aparición de un trastorno de la coagulación (cociente internacional normalizado  $\geq 1,5$ ) y del grado de conciencia (encefalopatía) en un paciente sin cirrosis conocida y con una duración de la enfermedad menor de 26 semanas<sup>1-3</sup>. Su pronóstico depende principalmente de la etiología del proceso, la edad del paciente y el tiempo de evolución de la enfermedad<sup>4</sup>.

### Indicaciones del trasplante hepático en la insuficiencia hepática aguda

La mortalidad de la IHA sin trasplante hepático oscila entre el 10 y el 90%, según las diferentes cohortes estudiadas<sup>4</sup>. El trasplante hepático es la única intervención terapéutica que ha demostrado un cambio significativo en la supervivencia de estos pacientes<sup>5</sup>, aunque esta afirmación no se fundamenta en estrictos ensayos clínicos aleatorizados. Su pronóstico se ensombrece con la aparición de complicaciones extrahepáticas, como infecciones o fallo multiorgánico (FMO). Por ello, es fundamental remitir de modo temprano a estos pacientes a centros con unidades de trasplante hepático y con experiencia en este tipo de procesos para determinar en el menor tiempo posible: *a)* la causa de la IHA, por si hay tratamiento específico; *b)* la gravedad y el pronóstico; *c)* la prevención y el tratamiento de las complicaciones; *d)* la posibilidad del empleo de dispositivos artificiales de asistencia hepática, y *e)* la indicación de trasplante hepático en el caso de ser previsible el fallecimiento del paciente, a pesar de las medidas médicas de apoyo<sup>4</sup>. La

indicación del trasplante en este contexto es una de las decisiones más difíciles de tomar: una indicación precipitada podría someter al paciente a un riesgo adicional y a la necesidad de medicación inmunodepresora de por vida. El retraso en la indicación podría propiciar la aparición de complicaciones multiorgánicas graves que supusiesen una contraindicación absoluta para el trasplante, con lo que se condenaría al paciente a una muerte segura. Para poder tomar esa decisión con la mayor certeza posible, deberíamos contar con estimadores pronósticos fiables, fáciles de determinar y muy precoces. Idealmente deberían proceder de grandes estudios prospectivos y multicéntricos, con validación prospectiva en cohortes externas. Desafortunadamente, no los tenemos. La mayoría se ha obtenido de modo retrospectivo, unicéntrico y sin validación prospectiva. Además, estos estudios recogen sus experiencias durante un período demasiado largo para eludir la influencia de los avances en el tratamiento médico y un sesgo final en los resultados. Los factores pronósticos más conocidos son los siguientes.

#### Criterios de Clichy

Proceden de un estudio retrospectivo en una cohorte de 115 pacientes con IHA por hepatitis por virus B, tratados antes de la existencia del trasplante hepático<sup>6</sup>. Los factores inicialmente detectados en esta cohorte (factor V de la coagulación, edad, negatividad del antígeno de superficie y alfafetoproteína sérica) se evaluaron de modo prospectivo en una serie de 101 pacientes con IHA secundaria a infecciones virales, en los que se hallaron como factores predictivos de mortalidad la encefalopatía hepática, el nivel de factor V y la edad del paciente<sup>7</sup>. El trasplante hepático se recomienda en los casos de encefalopatía ("coma" o "con-

## Lectura rápida



El trasplante hepático es la única intervención terapéutica que modifica el pronóstico de la insuficiencia hepática aguda (IHA).

Es fundamental remitir cuanto antes a un paciente con IHA a un centro con capacidad para valorar la indicación y poder realizar el trasplante.

La velocidad evolutiva de la IHA obliga a decidir la necesidad de trasplante del modo más temprano posible.

La indicación precipitada e innecesaria de trasplante puede condenar al paciente a la inmunodepresión de por vida.

El retraso en la indicación puede dar lugar a complicaciones graves que imposibiliten o contraindiquen el trasplante.



fusión” en el trabajo original) con un nivel de factor V < 20% en pacientes menores de 30 años o < 30% en mayores de 30 años (tabla 1). La ausencia de estos factores de riesgo selecciona al 95% de supervivientes. Cuando aparecen, la supervivencia es del 10% sin trasplante y del 84% con él. Su crítica se fundamenta en la escasa validación externa<sup>8</sup>, la dificultad para la determinación del factor V y el hecho de que provenga de pacientes con IHA de etiología única, cuando diversos estudios han demostrado que la causa de la IHA es decisiva en el pronóstico.

### Criterios del King's College

Proceden de un estudio retrospectivo en 588 pacientes con IHA de diferentes causas, con una validación posterior, también retrospectiva, en 175 pacientes<sup>9</sup>. Dividen los factores de riesgo según sea la etiología por paracetamol o el resto de causas, lo que resulta muy útil para los países anglosajones, donde la hepatotoxicidad por paracetamol es, con diferencia, la causa más frecuente<sup>4,10,11</sup>. Los factores pronósticos (tabla 1) se resumen en la etiología y el modo de presentación de la IHA. Son determinaciones sencillas de realizar en el momento del ingreso del paciente, incluso antes de la aparición de la encefalopatía. En el caso de IHA por paracetamol, su especificidad llega al 94%, con un valor predictivo positivo (VPP; proporción de pacientes que cumplían los criterios y fallecían) del 84% y un valor predictivo

negativo (VPN; proporción de pacientes que no cumplían los criterios y sobrevivían) del 86%. En series posteriores de validación se han obtenido valores algo más bajos con VPP 69-100% y VPN 64-80%<sup>12-14</sup>. La supervivencia en los pacientes con los criterios de mal pronóstico no era superior al 15%. En el caso de pacientes con IHA por otras causas diferentes de paracetamol, el VPP de los criterios del King's College (KCH) es también elevado (91-100%), pero el VPN es mucho más bajo y variable (17-82%)<sup>15</sup>. Ello implica que no hay demasiada certeza de que un paciente que no cumpla los criterios sobreviva sólo con cuidados médicos. Recientemente, se ha indicado una mejora de la capacidad pronóstica de los criterios del KCH con la adición del valor del lactato sérico en los casos producidos por paracetamol<sup>16</sup>, o la combinación de estos criterios con los de Clichy en los casos no producidos por paracetamol<sup>17</sup>. El único metaanálisis que revisa los criterios en los casos de paracetamol concluye que los del KCH y el pH superan a todos los demás. Algunos estudios indican que en estos pacientes la puntuación APACHE II podría tener una sensibilidad y especificidad más elevadas<sup>18,19</sup>. ¿Qué decisión tomamos entonces? Podría ser la siguiente: debería indicarse el trasplante en pacientes con IHA por paracetamol que cumplan los criterios del KCH. En las IHA no producidas por paracetamol, el trasplante se indicará en los pacientes que cumplan los criterios de

**Tabla 1.** Criterios pronósticos del King's College y Clichy

Criterios del King's College	
IHA por paracetamol	pH < 7,3 (independiente del grado de EH) o Tiempo de protrombina > 100 s y creatinina sérica > 3,4 mg/dl (300 µmol/l) en pacientes con EH grado III o IV
IHA por otras causas	Tiempo de protrombina > 100 s (independiente del grado de EH) o La suma de 3 variables (independiente del grado de EH) de entre las siguientes: Edad < 10 años o > 40 años IHA por hepatitis no A-no B, halotano o reacción idiosincrásica por fármacos Intervalo ictericia-EH > 7 días Tiempo de protrombina > 50 s Bilirrubina sérica > 17,5 mg/dl (300 µmol/l)
Criterios de Clichy	
IHA por hepatitis viral con EH y	Factor V < 20% en pacientes menores de 30 años Factor V < 30% en pacientes mayores de 30 años

EH: encefalopatía hepática; IHA: insuficiencia hepática aguda.

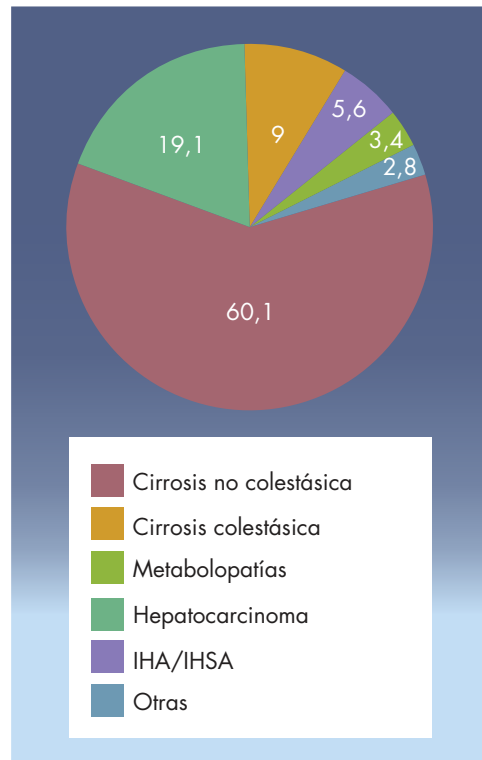
Clichy o los criterios del KCH. No obstante, es importante saber que, especialmente en los pacientes con IHA no relacionada con paracetamol, no están exentos de la posibilidad de fallecimiento sin trasplante, a pesar de no presentar ninguno de estos criterios, y deberán ser controlados atentamente<sup>15</sup>.

### Otros criterios pronósticos

Se han descrito muchos otros: puntuación APACHE III<sup>14</sup>, factor V y cociente factores VIII/V<sup>20</sup>, elevación de la presión intracraneal<sup>21</sup>, albúmina, lactato, valina y piruvato<sup>22</sup>, desarrollo del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y cociente de bilirrubina total y directa<sup>23</sup>, nivel de lactato<sup>16,24,25</sup>, puntuación SOFA<sup>19,24</sup>, puntuación MELD<sup>26-29</sup>, hiperfosfatemia<sup>30</sup>, nivel de alfa-fetoproteína<sup>31</sup>, atrofia hepática, etc. Todos estos factores proceden de series cortas sin validación prospectiva, por lo que su utilidad es limitada<sup>32</sup>.

## Trasplante hepático: aplicabilidad, técnicas y resultados

La indicación de trasplante hepático en la IHA no resuelve todos los problemas. Aunque en España los pacientes con IHA se incluyen en lista de trasplante con el "código 0" con prioridad nacional, no siempre reciben un donante a tiempo. En la mayor serie retrospectiva española (267 casos), y considerando la elevada tasa de donación en España, el trasplante se indicó en el 79% de los casos de IHA, pero no pudo llevarse a cabo en un 5% de ellos por falta de donante, y en otro 24%, por la existencia de contraindicaciones, como la edad, infecciones, FMO, drogadicción activa, etc.<sup>33</sup>. En otra serie, el trasplante sólo fue posible en el 45% de las indicaciones, y no se logró llevar a cabo en el 34% de los pacientes por motivos similares<sup>34</sup>. En la serie multicéntrica americana, el trasplante se indicó en el 43% de los casos, pero sólo pudo realizarse en el 66% de ellos<sup>10</sup>. En otra serie americana extensa, sólo se pudo realizar en el 35% de las indicaciones<sup>14</sup>, mientras que el 73% de los pacientes escandinavos con IHA logró recibir un injerto<sup>35</sup>. El trasplante hepático en los casos de IHA en España representa el 5,6% de las indicaciones totales (fig. 1)<sup>36</sup>. Habitualmente se realiza con la misma técnica que los trasplantes por otras causas, es decir, un trasplante ortotópico completo con donante cadáver (TOH). La supervivencia es menor que en los trasplantes realizados por otras causas. En la serie francesa, con aplicación de los criterios de Clichy, se lo-



**Figura 1.** Indicaciones de trasplante hepático según la enfermedad de base del receptor en todas las edades (11.529 pacientes). Datos obtenidos del Registro Español de Trasplante Hepático, 8.<sup>a</sup> Memoria de resultados. 1984-2005. IHA: insuficiencia hepática aguda; IHSA: insuficiencia hepática subaguda. Tomada de ONT<sup>36</sup>.

gró trasplantar en una media de 1,4 días al 83% de los pacientes, y la supervivencia fue del 68% al año y del 61,8% a los 3 años. La supervivencia de los pacientes fue significativamente menor cuanto más avanzada era la encefalopatía, o si el injerto era parcial o con esteatosis. La supervivencia del injerto era menor si había incompatibilidad AB<sup>37</sup>. La mayoría de los fallecimientos ocurrió en los primeros 3 meses postrasplante por complicaciones neurológicas, infecciones y FMO. El 18% de los pacientes precisó retrasplante por mala función primaria y rechazo. Una serie americana similar demostró que la función renal es el factor pretrasplante más importante, y que la supervivencia postrasplante a corto plazo depende de la etiología de la IHA: elevada en pacientes con enfermedad de Wilson, intermedia en los casos de virus y paracetamol, y la peor en los casos de hepatotoxicidad por fármacos<sup>38</sup>. La serie unicéntrica más extensa y reciente logró supervivencias del paciente a 1 y 5 años del 73-67%, y del injerto del 63-57%. También la función renal era vital y las causas fundamentales de pérdida de pacientes e injertos fueron la sepsis, el FMO y la

### Lectura rápida



Los criterios pronósticos más aceptados para indicar el trasplante son los del King's College y los de Clichy.

La presencia de estos criterios pronósticos predice muy bien la necesidad de trasplante, pero no la supervivencia con cuidados médicos cuando están ausentes.

La supervivencia sin y con trasplante en los casos de IHA depende en gran medida de la etiología de la enfermedad hepática.

En España, los pacientes incluidos en lista de trasplante por IHA tienen prioridad nacional a la hora de recibir un donante.

En España, el 5,6% de los trasplantes tienen como indicación la IHA.



## Lectura rápida



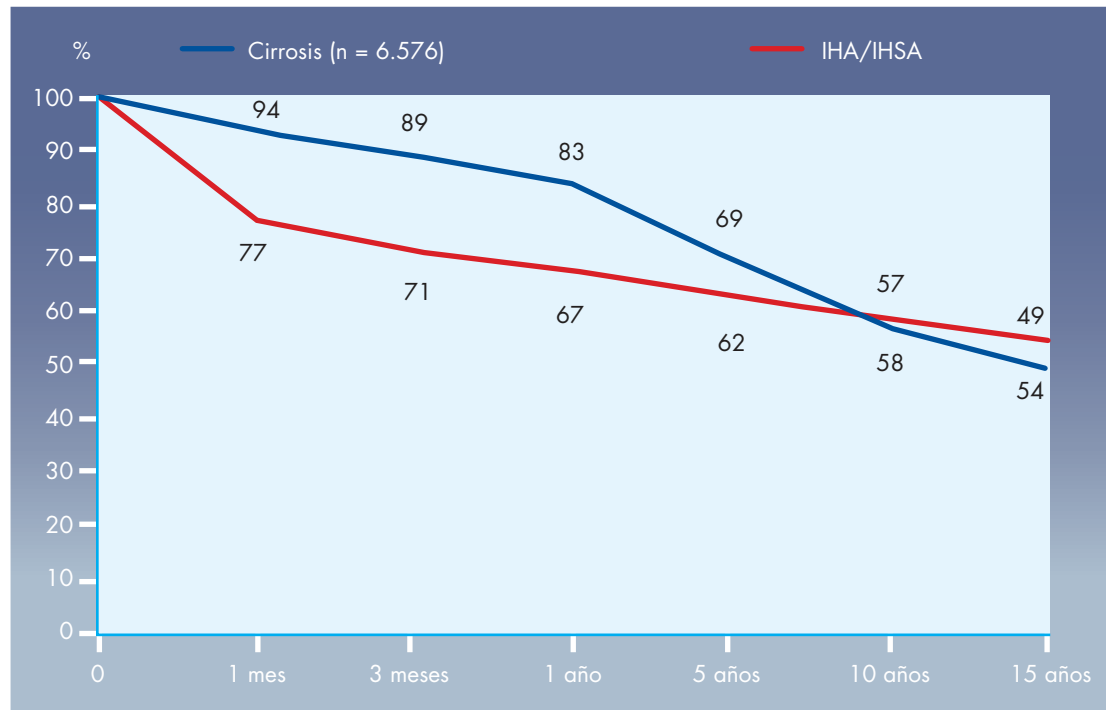
La supervivencia a corto y medio plazo de los trasplantes por IHA es menor que la de los trasplantes por enfermedades hepáticas crónicas.

Al igual que en el resto de trasplantes, la insuficiencia renal pretrasplante es el factor pronóstico aislado más importante en los casos de IHA.

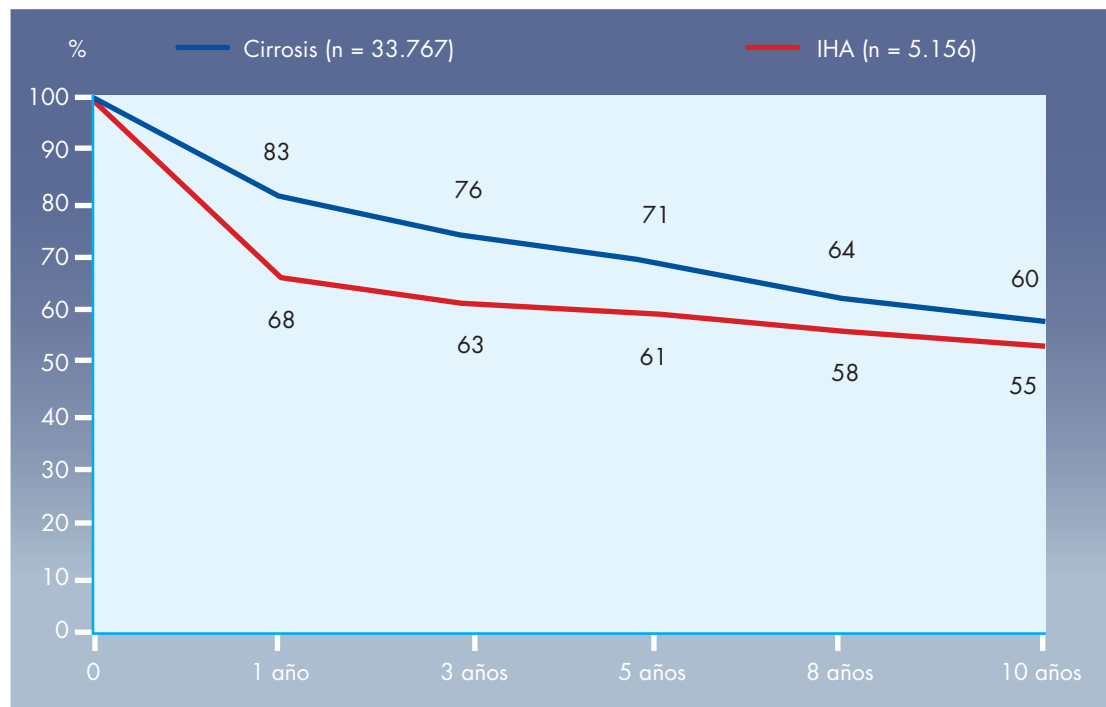
Los resultados del trasplante ortotópico completo de donante cadáver son superiores a cualquier otra técnica en los casos de IHA en adultos.

En los trasplantes por IHA en población pediátrica, puede considerarse el trasplante con donante vivo, al precisar menor masa hepática y someter al posible donante a menor riesgo.

Para lograr la supervivencia del paciente, puede ser preciso aceptar donantes hepáticos de menor calidad o con incompatibilidad ABO.



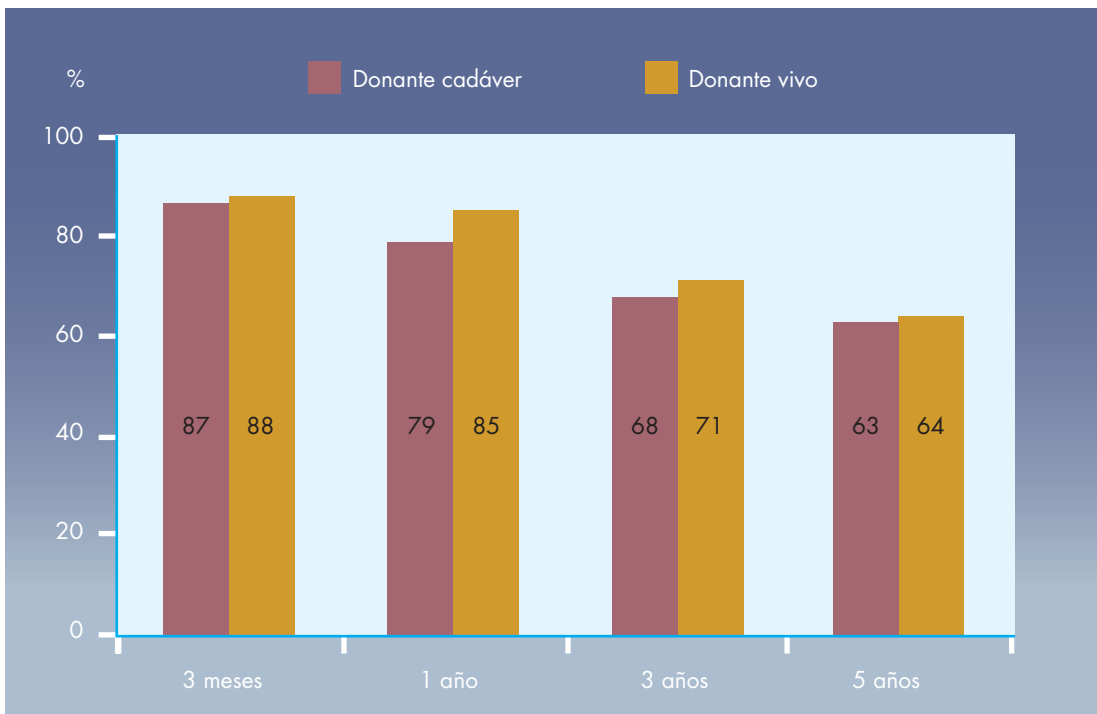
**Figura 2.** Supervivencia de los pacientes según la indicación de trasplante ( $p < 0,05$ ). Datos obtenidos del Registro Español de Trasplante Hepático, 8.<sup>a</sup> Memoria de resultados, 1984-2005. IHA: insuficiencia hepática aguda; IHSA: insuficiencia hepática subaguda. Tomada de ONT<sup>36</sup>.



**Figura 3.** Supervivencia de los pacientes según la indicación de trasplante ( $p < 0,0001$ ). Datos obtenidos del Registro Europeo de Trasplante, 1988-2005. IHA: insuficiencia hepática aguda. Tomada de Registro Europeo de Trasplante<sup>40</sup>.

no función primaria (NFP)<sup>39</sup>. En las figuras 2 y 3 se recoge la supervivencia de pacientes de los registros español<sup>36</sup> y europeo<sup>40</sup> de trasplante. El estudio más reciente de factores pronósticos de mortalidad posttrasplante identificó como tales el índice de masa corporal, la crea-

tinina, la edad del receptor y la necesidad de soporte vital<sup>41</sup>. La mortalidad mayor es, como se ha comentado, a corto plazo. Pasado ese período inicial, la supervivencia se modifica muy lentamente. La posibilidad de tener que aceptar donantes ABO incompatibles no pare-



**Figura 4.** Supervivencia del injerto hepático según la procedencia del donante: donante cadáver frente a donante vivo en Estados Unidos. Datos obtenidos del Registro Americano de Trasplante<sup>49</sup>.

ce afectar a la supervivencia de los pacientes, pero sí a la del injerto por una incidencia mayor de rechazo hiperagudo, trombotosis vascular y complicaciones biliares<sup>42</sup>. En cuanto a la inmunodepresión, el trasplante por IHA presenta más episodios de rechazo y sepsis. El empleo de tacrolimus se asoció con una incidencia menor de rechazo agudo, resistente y crónico que la ciclosporina, sin diferencias significativas en la supervivencia de pacientes e injertos<sup>43</sup>. En la IHA se ha propuesto el trasplante auxiliar ortotópico con el argumento de que logra los beneficios del trasplante, gana tiempo para permitir la recuperación del hígado nativo y evita la necesidad de inmunodepresión a largo plazo. Las series son cortas y heterogéneas y esos argumentos sólo se cumplen por completo en el 17-65% de los casos, con supervivencias inferiores al TOH y tasas de infecciones mayores, NFP, tiempo de cirugía, complicaciones quirúrgicas y necesidad de retrasplante<sup>44-47</sup>. También es posible realizar el trasplante en estos casos con donante vivo. Los problemas éticos, la posible coacción psicológica al donante, los riesgos para los donantes si el receptor es adulto y la tasa mayor de complicaciones, hacen que este procedimiento se considere más para trasplante infantil<sup>48</sup>, si bien la supervivencia del injerto puede ser similar al TOH (fig. 4)<sup>49</sup>. La hepatectomía total temporal con trasplante diferido o el trasplante de hepatocitos son anecdóticos en la IHA.

## Bibliografía recomendada

Escorsell A, Mas A, De la Mata M, and the Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transplantation*. 2007;13:1389-95.

*Es el estudio multicéntrico epidemiológico más amplio realizado en España sobre la insuficiencia hepática aguda (IHA). Se trata de un estudio retrospectivo que recoge la experiencia de 17 hospitales de tercer nivel con programas de trasplante hepático en el tratamiento de la IHA entre los años 1992 y 2000. Aporta una información muy valiosa sobre esta grave enfermedad en nuestro entorno. Además, supone el trabajo inicial del Grupo Español para el estudio de la IHA.*

Farmer DG, Anselmo DM, Ghoobrial M, Yersiz H, McDiarmid S, 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.

*La serie más numerosa de pacientes trasplantados por insuficiencia hepática aguda (IHA) publicada hasta la fecha. Recoge retrospectivamente la experiencia del grupo de la Unidad de Trasplante de la Universidad de Los Angeles, California (UCLA). Incluye a 204 pacientes trasplantados por IHA desde 1984 hasta 2001 (el 6,4% de sus indicaciones de trasplante en ese período).*

## Bibliografía

GH [www.ghcontinuada.com](http://www.ghcontinuada.com)  
Encontrará enlaces a los resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
■ Epidemiología

- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179-97.
- Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med*. 1993;329:1862-72.
- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-5.
- O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J*. 2005;81:148-54.
- Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol*. 2004;40:192-7.
- Bernuau J, Goudeau A, Poynard T, Dubois F, Lesage G, Yvonne B, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology*. 1986;6:648-51.
- Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourlière M, Adam M, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology*. 1991;14 Suppl:49A.
- Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol*. 1993;17:124-7.
- O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
- 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.
- Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hyman LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-72.



## Bibliografía recomendada

O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J*. 2005;81:148-54.

*Revisión extensa y actualizada de la insuficiencia hepática aguda. Recoge su clasificación en subtipos, las diferentes etiologías, su diagnóstico y los factores pronósticos conocidos. Se revisan también las estrategias de tratamiento de sus complicaciones y las indicaciones de trasplante hepático. Finalmente, dedica algunos comentarios a los sistemas de soporte hepático.*

O'Grady J, Alexander G, Hayllar K, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.

*A fecha de hoy, el trabajo que supone el método de referencia en cuanto a los factores pronósticos de mala evolución en la insuficiencia hepática aguda (IHA) y, por tanto, la indicación de la necesidad del trasplante hepático. Su valor pronóstico en pacientes con IHA por paracetamol no se ha mejorado hasta la fecha.*

Páginas web de los registros de trasplante español ([www.ont.es](http://www.ont.es)), europeo ([www.eltr.org](http://www.eltr.org)) y norteamericano ([www.ustrasplant.org](http://www.ustrasplant.org)).

*Su consulta sirve para conocer los datos relacionados con el trasplante hepático en aspectos como etiología, supervivencia de injertos y pacientes, y muchos otros datos. La mayoría de los centros de trasplante europeos y americanos remiten y comparten de este modo una información muy valiosa.*

12. Anand AC, Nightingale P, Neuberger J. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol*. 1997;26:62-8.
13. Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl*. 2000;6:163-9.
14. Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N, Williams R. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology*. 1998;27:1050-5.
15. Riordan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl*. 2000;6:170-3.
16. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet*. 2002;359:558-63.
17. Nevens F, Schepens D, Wilmer A, Aerts R, Pirenne J, Fevery J, et al. Evaluation of the King's and Clichy criteria for the selection for OLTX in pts with non-paracetamol induced acute liver failure. *Hepatology*. 1998;28(Suppl):223A.
18. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med*. 2003;31:299-305.
19. Cholongitas EB, Betsios A, Leandro G, Shaw S, Patch D, Burroughs AK. King's criteria, APACHE II, and SOFA scores in acute liver failure. *Hepatology*. 2006;43:881.
20. Pereira L, Langley P, Hayllar K, Tredger J, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut*. 1992;33:98-102.
21. Dhiman R, Seth AK, Jain S, Chawla Y, Dilawari J. Prognostic evaluation of early indicators in fulminant hepatic failure by multivariate analysis. *Dig Dis Sci*. 1998;43:1311-6.
22. Dabos K, Newsome PN, Parkinson J, Mohammed H, Sadler I, Plevris J, et al. Biochemical prognostic markers of outcome in non-paracetamol-induced fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2004;77:200-5.
23. Miyake Y, Sakaguchi K, Iwasaki Y, Ikeda H, Makino Y, Kobashi H, et al. New prognostic scoring model for liver transplantation in patients with non-acetaminophen-related fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2005;80:930-6.
24. Schmidt LE, Larsen FS. Prognostic implications of hyperlactatemia, multiple organ failure, and systemic inflammatory response syndrome in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *Crit Care Med*. 2006;34:337-43.
25. Macquillan GC, Seyam MS, Nightingale P, Neuberger JM, Murphy N. Blood lactate but not serum phosphate levels can predict patient outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transpl*. 2005;11:1073-9.
26. Zaman MB, Hoti E, Qasim A, Maguire D, McCormick PA, Hegarty JE, et al. MELD score as a prognostic model for listing acute liver failure patients for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2006;38:2097-8.
27. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology*. 2007;45:789-96.
28. Wiesner RH. MELD/PELD and the allocation of deceased donor livers for status 1 recipients with acute fulminant hepatic failure, primary nonfunction, hepatic artery thrombosis, and acute Wilson's disease. *Liver Transpl*. 2004;10(Suppl 2):S17-22.
29. Katoonzadeh A, Decaestecker J, Wilmer A, Aerts R, Verslype C, Vansteenberg W, et al. MELD score to predict outcome in adult patients with non-acetaminophen-induced acute liver failure. *Liver Int*. 2007;27:329-34.
30. Baquerizo A, Anselmo D, Shackleton C, Chen TW, Cao C, Weaver M, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation*. 2003;75:2007-14.
31. Schiodt FV, Ostapowicz G, Murray N, Satyanarana R, Zaman A, Munoz S, et al. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl*. 2006;12:1776-81.
32. Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J Hepatol*. 2007;46:554-7.
33. 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.
34. Castells A, Salmeron JM, Navasa M, Rimola A, Salo J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology*. 1993;105:532-8.
35. Brandsaeter B, Höckerstedt K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isoniemi H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation - 12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl*. 2004;8:1055-62.
36. ONT. Registro Español de trasplante hepático 2005. Disponible en: [www.ont.es](http://www.ont.es)
37. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995;222:109-19.
38. Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan CK, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. *Hepatology*. 1995;21:1018-24.
39. Farmer D, Anselmo D, Ghobrial R, Yersiz H, McDiarmid S, 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.
40. Registro Europeo de Trasplante ELTR 2006. Disponible en: [www.eltr.org/publi](http://www.eltr.org/publi)
41. Barshes NR, Lee TC, Balkrishnan R, Karpen SJ, Carter BA, Goss JA. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation*. 2006;81:195-201.
42. Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, et al. The use of AB0-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation*. 1995;59:1124-33.
43. Devlin J, Williams R, on behalf of the European FK-506 liver study group. Transplantation for fulminant hepatic failure. Comparing tacrolimus versus cyclosporine for immunosuppression and the outcome in elective transplants. *Transplantation*. 1996;62:1251-5.
44. Chenard-Neu MP, Boudjema K, Barnau J, Degott C, Belghiti J, Cherqui D, et al. Auxiliary liver transplantation: regeneration of the native liver and outcome in 30 patients with fulminant hepatic failure-a multicenter european study. *Hepatology*. 1996;23:1119-27.
45. Sudan DL, Shaw BW Jr, Fox IJ, Langnas AN. Long-term follow-up of auxiliary orthotopic liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure. *Surgery*. 1997;122:771-8.
46. Van Hoek B, De Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT. Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. EURALT Study Group. *European Auxiliary Liver Transplant Registry*. *J Hepatol*. 1999;30:699-705.
47. Azoulay D, Samuel D, Ichai P, Castaing D, Saliba F, Adam R, et al. Auxiliary partial orthotopic versus standard orthotopic whole liver transplantation for acute liver failure: a reappraisal from a single center by a case-control study. *Ann Surg*. 2001;234:723-31.
48. Earl TM, Chari RS. Which types of graft to use in patients with acute liver failure? (A) Auxiliary liver transplant (B) Living donor liver transplantation (C) The whole liver. (C) I take the whole liver only. *J Hepatol*. 2007;46:578-82.
49. Registro Americano de Trasplante. 2007. Disponible en: [www.ustrasplant.org/annual\\_reports/current](http://www.ustrasplant.org/annual_reports/current)