



ARTÍCULO ESPECIAL

Aportaciones al conocimiento de la hepatitis fulminante realizadas por la Unidad de Cuidados Intensivos Hepática del Hospital Clínic de Barcelona: revisión histórica



Contributions to our understanding of fulminant hepatitis from the Liver ICU of Hospital Clínic Barcelona: Historical review

Antoni Mas

Consultor Senior (jubilado), Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos 'Dr. Josep Terés' (1989-2013), Servicio de Hepatología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clínic de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, España

Recibido el 8 de junio de 2017; aceptado el 14 de junio de 2017
Disponible en Internet el 17 de julio de 2017

A finales del año 1971 se inauguró en el Hospital Clínic de Barcelona (HCB) la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Hepatología, que poco después fue llamada UCI de Hepatología y Gastroenterología. Fue durante mucho tiempo el núcleo de reunión y cohesión del Servicio de Hepatología, que dirigió Juan Rodés (e.p.d.). Cada mañana el médico de guardia saliente informaba de las incidencias ocurridas la tarde y noche anterior a todos los miembros del servicio. Se discutían los problemas de pacientes ingresados, se analizaban los fallecidos y se proponían los cambios a realizar en los tratamientos.

Con el advenimiento de los institutos pasó a ser la UCI del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas. A pesar de estos sucesivos cambios en su denominación, a nivel del HCB siempre se ha conocido como «UCI Hepática». Con motivo de la celebración del 40 aniversario de su inauguración, y en homenaje a su impulsor, fundador, y primer responsable, el hospital decidió ponerle el nombre de «UCI Dr. Josep Terés».

Inicialmente la enfermedad predominante que atendía era la hemorragia digestiva y otras complicaciones graves

de los pacientes cirróticos. A partir del inicio del programa de trasplante hepático del HCB (año 1988) la unidad se responsabilizó también del control del postoperatorio inmediato de los pacientes trasplantados. Posteriormente, con la transformación del hospital en institutos, ya mencionada, que engloban servicios médicos y quirúrgicos, el número de pacientes pertenecientes a estos últimos experimentó un notable incremento. En un análisis realizado con motivo del 40 aniversario antes citado se comprobó que el tipo de pacientes atendidos pertenecía a la hepatología en un 60% y a la gastroenterología en un 40%. La proporción enfermos médicos/quirúrgicos fue del 50/50¹.

Dentro del proceso patológico crítico del paciente con enfermedad hepática, la llamada insuficiencia hepática aguda grave (IHAG), o hepatitis fulminante, fallo hepático fulminante, o *acute liver failure* en inglés, representa el paradigma de la enfermedad más grave, compleja y con mayor mortalidad de la hepatología². Hasta que se demostró que el trasplante hepático urgente constituía el tratamiento de elección en muchos de los casos de IHAG, la mortalidad del síndrome en nuestro medio era superior al 75%³. Aunque se trata de un problema poco prevalente, las características especiales de la unidad (única en el Estado español dedicada específicamente a atender pacientes hepáticos graves, y a

Correo electrónico: antonimasordeig@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.06.003>

0210-5705/© 2017 Elsevier España, S.L.U., AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

cargo de hepatólogos), motivaron que rápidamente se convirtiera en un centro de referencia de esta enfermedad en nuestro país.

La mayoría de estudios relacionados con la IHAG son de procedencia anglosajona, donde el síndrome es mucho más frecuente que en España y en Latinoamérica, debido entre otros factores a que la sobredosis de paracetamol, causante de IHAG, es muy frecuente en países anglosajones y rara en los latinos^{3,4}. A pesar de su escasa incidencia, pronto se iniciaron las publicaciones de nuestra experiencia en este síndrome. En el presente artículo hemos querido analizar nuestra contribución al estudio de la IHAG en los últimos 45 años. Quiere ser un pequeño homenaje a Juan Rodés, y a Joan Manuel Salmerón, fallecido precozmente, que trabajó durante muchos años en nuestra unidad.

La descripción de los diferentes estudios publicados se ha dividido en los siguientes apartados: etiología y patogenia, tratamiento convencional, aspectos generales y epidemiología de la IHAG en España, trasplante hepático urgente y posible utilidad de los sistemas de soporte hepático artificial, así como revisiones generales.

Epidemiología, etiología y patogenia

Las causas de IHAG son muy diversas. El diagnóstico etiológico es fundamental en muchos aspectos, ya que determina el pronóstico, el tratamiento específico si existe y la indicación de trasplante hepático.

En el año 1985 se publicó un primer estudio sobre 51 casos de IHAG atendidos en la unidad³. El Dr. Miquel Navasa fue el primer autor del trabajo. Fue él quien tras un periodo de un cierto desánimo (por la elevada mortalidad del cuadro y los escasos resultados del tratamiento convencional) reactivó el interés de la UCI por este síndrome.

La causa más frecuente de IHAG en esta serie inicial fue una infección aguda por el virus de la hepatitis B (VHB) (22 casos). Llamaba la atención 2 hechos: por una parte la ausencia de casos debidos a sobredosis de paracetamol, habitual de este síndrome en países anglosajones, y por otra la ausencia de identificación de la etiología en una proporción elevada de casos (43%).

Este hecho (IHAG de causa desconocida o criptogenética) motivó que con el descubrimiento de nuevas posibles causas (fundamentalmente nuevos virus de las hepatitis) se analizaran muestras de suero congeladas pertenecientes a casos de IHAG. En diversos estudios se comprobó que el virus de la hepatitis C no explicaba la gran mayoría de casos de IHAG criptogenética (de hecho solo 2 casos en los últimos 30 años presentaban ARN del virus C en suero). Tampoco se detectaron signos de infección por el virus de la hepatitis G ni del llamado *transfusion transmitted virus* (TTV)^{5,6}. Algunos autores habían sugerido que estos casos podían atribuirse al VHB con replicación «criptica». Un estudio de Soguero et al. (datos no publicados) realizado en 12 pacientes con hepatitis fulminante de etiología criptogenética atendidos en nuestra unidad, no detectó ADN del VHB ni ARN del virus de la hepatitis C en suero o en tejido hepático, tal y como se comenta en un análisis sobre las hepatopatías «criptogenéticas»⁷.

De forma rutinaria realizamos biopsia hepática por vía transyugular en los pacientes con IHAG. La colaboración de los Dres. Jaume Bosch y Juan Carlos García Pagán nos ha

permitido disponer de esta posibilidad en todo momento y con la urgencia que precisa la situación. En algunos casos, como en el síndrome de Budd-Chiari agudo, el estudio hemodinámico que se realiza antes de la biopsia transyugular ha permitido establecer tanto el diagnóstico como el tratamiento específico. Del mismo modo, la interpretación de las biopsias hepáticas urgentes por parte del Dr. Miquel Bruguera nos ha permitido aclarar el origen del cuadro y orientar el tratamiento en pocas horas: quimioterapia en la infiltración hepática por linfomas u otros tumores, inmunosupresión si existen signos sugestivos de hepatitis autoinmune, estabilización hemodinámica si hay datos que sugieren un shock como causa de IHAG, etc.

Hemos diagnosticado algunos casos de etiología muy infrecuente de IHAG. Su conocimiento puede tener importancia en algunos aspectos:

- Comprobamos un aumento en la incidencia de IHAG debida a tuberculostáticos⁸.
- Dos casos de IHAG por virus de la hepatitis A en adultos nos permitieron llamar la atención acerca de la necesidad de vacunación a las personas que viajan a zonas epidémicas^{9,10}.
- En los años 1980-1985 comprobamos un aumento de los casos de IHAG por virus D (VHD), asociados a adicción a drogas por vía endovenosa o en contactos sexuales de drogadictos y describimos sus características¹¹.
- Describimos casos de IHAG por fármacos o tóxicos: disulfiram, fenelzina, éxtasis, cocaína¹²⁻¹⁶.
- Tuvimos la oportunidad de diagnosticar 2 casos de insuficiencia hepática por golpe de calor. Uno presentó el cuadro de afectación hepática en 2 ocasiones tras sendas maratones¹⁷. El otro, igualmente tras un ejercicio físico extenuante, desarrolló una IHAG que precisó un trasplante hepático urgente.
- Junto con el Dr. Bernau et al. publicamos una pequeña serie de IHAG atribuida a un síndrome de Reye en adultos. En esta descripción se enfatizaba sobre la posibilidad de agravamiento de la encefalopatía con el uso de fármacos neurotrópicos, tal como se ha demostrado en otras etiologías, así como un aparente mejor pronóstico de esta situación en comparación con otras causas de IHAG¹⁸.
- Colaboramos en un estudio realizado en hospitales del área de Barcelona sobre hepatotoxicidad aguda por fármacos (*drug-induced liver injury*) clínicamente significativa, incluyendo IHAG. Se detectaron 126 casos. Los fármacos más habitualmente relacionados con hepatotoxicidad grave fueron tuberculostáticos, amoxicilina-clavulánico, eritromicina, clorpromacina, nimesulida y ticlopidina¹⁹. Una extensión de este estudio permitió detectar algunos casos de hepatotoxicidad, aunque sin llegar a desarrollar IHAG, atribuible a dosis terapéuticas de paracetamol, tal como se describe en alcohólicos y desnutridos, sin que los pacientes presentaran ninguna de estas condiciones²⁰.

Por lo que se refiere al estudio de posibles mecanismos fisiopatológicos, junto a la Dra. Buti et al., en 1990, analizamos el grado de replicación viral en la IHAG debida a VHB y VHD. Con el método disponible en aquel momento (hibridación molecular) detectamos ADN del VHB o ARN del VHD en solo el 14% de casos (4 de 29)²¹. Estos datos sugerían que en la IHAG por VHB o VHD la severidad de la lesión hepática

no era debida a una viremia elevada, sino a una respuesta inmune exagerada del paciente. Por otro lado, explicaban la baja recurrencia de reinfección viral tras el trasplante hepático en esta situación²². En otro análisis describimos cómo un brote de agudización grave de una infección crónica por VHB puede simular una IHAG con HBsAg e IgM anti-HBc positivos²³, hecho descrito más tarde ampliamente en Asia. La colaboración de José María Sánchez-Tapias (Servicio de Hepatología) y de Josep Costa (Servicio de Microbiología) ha sido fundamental para analizar los aspectos de la IHAG de origen viral.

Una de las complicaciones más graves de la IHAG es el edema cerebral con hipertensión endocraneana. Junto con Joan Córdoba (e.p.d.), del Hospital de la Vall d'Hebron, publicamos un estudio acerca de la activación de la «matrix metaloproteínasa-9» procedente del hígado necrótico en la posible patogenia del edema cerebral²⁴.

En la primera década de este siglo lideramos un estudio sobre IHAG en España. Hasta aquel momento solo se disponía de datos globales acerca de la incidencia, etiología y evolución de este síndrome en otro país (EE. UU., publicado por el *Acute Liver Failure Study Group*)²⁵. Se recogieron datos de 17 hospitales que atendían aproximadamente a la mitad de la población española. La etiología más frecuente fue de nuevo la «criptogénica» (32%), seguida por el VHB (28%) y los fármacos (19,5%), siendo el paracetamol responsable en solo el 2% de los casos. Se confirmaban por lo tanto los datos de nuestro estudio individual publicado 20 años atrás. Este trabajo permitió igualmente estimar la incidencia de la IHAG en nuestro país (1,4 casos por millón de habitantes/año)²⁶.

Un nuevo análisis posterior realizado en 87 casos de IHAG diagnosticados en nuestra unidad (años 2001-2010) permitió detectar algunos cambios con respecto a su etiología: leve aumento de los casos debidos a paracetamol (8%), aumento de los casos debidos a otros fármacos (31%) y menor incidencia de los casos de origen desconocido (16%). Un hallazgo un tanto sorprendente fue la persistencia de numerosos casos de IHAG por VHB a pesar de los programas de vacunación iniciados años atrás. La explicación de este hecho es el aumento de la población emigrante, no vacunada²⁷.

Manifestaciones clínicas y tratamiento convencional

La mortalidad de la IHAG es muy elevada si no se recurre al trasplante hepático urgente. En el estudio de Navasa et al. fue del 78,4%³. Las causas de muerte más frecuentes fueron las llamadas complicaciones extrahepáticas. En los casos fulminantes/hiperagudos predomina el edema cerebral/hipertensión endocraneana, con enclavamiento amigdalario y muerte cerebral, mientras que en los casos de curso más tórpido (subagudo), la causa de la muerte suele ser un fallo multiorgánico, muchas veces asociado a infección bacteriana o fúngica. En el estudio antes comentado se detectaron signos de edema cerebral en el 45% de casos, falleciendo todos excepto un paciente. La necesidad de colocación de un sensor de presión intracraneal para monitorizar esta complicación es un hecho controvertido; nosotros

lo hacemos de forma rutinaria desde que Miquel Navasa consiguió la colaboración del servicio de neurocirugía²⁸.

La insuficiencia renal fue también una complicación detectada con mucha frecuencia, en el 55% de los casos, con una mortalidad del 89%³. De hecho, la descripción de las características de la insuficiencia renal fue el primer estudio publicado por nosotros en la IHAG (año 1974); en aquel entonces el Servicio de Hepatología del HCB había iniciado los estudios de función renal en los pacientes con cirrosis, y ello nos permitió también analizar la incidencia y características de esta complicación en la IHAG. Con un escaso número de pacientes fuimos capaces de detectar 2 tipos de insuficiencia renal: una debida a hipotensión arterial mantenida, con datos que sugerían una necrosis tubular aguda, y otra que afectaba a 2/3 de los pacientes con características indistinguibles de la llamada en aquel entonces «insuficiencia renal funcional de la cirrosis hepática», hoy síndrome hepatorenal²⁹.

Los pacientes con IHAG, especialmente los que presentan un curso subfulminante/subagudo, desarrollan con frecuencia ascitis como consecuencia de la hipertensión portal. El uso de la vía transyugular para obtener una muestra de tejido hepático permitió determinar el gradiente de presión portal en 25 pacientes con IHAG. La hipertensión portal fue un hallazgo muy frecuente, y su grado se relacionó con la presencia de ascitis o insuficiencia renal, así como con un estado circulatorio hiperdinámico³⁰. Además, los pacientes con ascitis pueden desarrollar una peritonitis bacteriana espontánea, similar a la de la cirrosis. El conocimiento de su posible existencia es importante a la hora de indicar un trasplante hepático urgente³¹.

Clásicamente el tratamiento de la IHAG se divide en medidas terapéuticas generales, tratamiento de las complicaciones extrahepáticas y tratamientos específicos según la etiología. Comentamos a continuación los estudios publicados por nuestra unidad respecto a los distintos aspectos terapéuticos de la IHAG.

- En los años 80 del siglo pasado se sugirió que la evolución a IHAG de algunas hepatitis virales era debido a un déficit de producción de interferón endógeno. Un estudio realizado en nuestra unidad en 12 pacientes consecutivos descartó esta hipótesis, más tarde jamás confirmada³².
- Las infecciones bacterianas y fúngicas son frecuentes en la IHAG y se asocian a elevada mortalidad, al igual que el resto de complicaciones extrahepáticas. En el estudio de Navasa et al. todos los pacientes con sepsis fallecieron³. En un estudio no controlado, la descontaminación intestinal selectiva se asoció a un menor riesgo de complicaciones infecciosas, especialmente por gérmenes gram negativos³³.
- Desde el estudio publicado por el *US acute liver failure study group* sobre la administración de N-acetilcisteína, en el que se demostró que en los pacientes con grados I y II de encefalopatía por IHAG no debida a paracetamol se asociaba a un mejor pronóstico³⁴, la mayoría de autores recomiendan su uso. Hay que tener en cuenta que la administración de este fármaco puede modificar el tiempo de protrombina y, por tanto, interferir en la valoración pronóstica, que puede distorsionar la posible indicación de un trasplante hepático urgente³⁵.

Trasplante hepático urgente

El trasplante urgente ha permitido cambiar el pronóstico de este síndrome. Por nuestra experiencia en la IHAG en la era pretrasplante fuimos un centro de referencia en nuestro país hasta la generalización del trasplante hepático urgente en el resto de unidades de trasplante. En 1991 publicamos un análisis de los primeros 18 meses del programa de trasplante hepático, en el que el 11% de las indicaciones obedecieron a un cuadro de IHAG³⁶. Incluso en épocas recientes la indicación de trasplante por IHAG en adultos en el HCB (10,8% en los años 2001-2016) (dossier de actividad de trasplante hepático en España, 2016, ONT) sigue siendo superior a la del resto de unidades de trasplante españolas: 4,6% del total años 1984-2011 (ONT, 2013).

En este aspecto debemos mencionar al primer responsable quirúrgico del programa (Dr. Josep Visa, fallecido recientemente), al Dr. Luis Grande, que hace años marchó a otro centro y el Dr. Josep Fuster, que sigue en nuestro hospital. Desde la jubilación del Dr. Visa el Dr. Juan Carlos García-Valdecasas es el responsable máximo del trasplante hepático, y desde el inicio del programa su interés y dedicación han sido determinantes para el éxito del mismo, incluido el trasplante hepático en la IHAG. El servicio de anestesiología tiene un papel fundamental en el manejo intraoperatorio del TH, incluidos los aspectos específicos de la IHAG. La Dra. Pilar Taurà fue siempre nuestra persona de referencia hasta su jubilación, y un soporte fundamental, junto con otros colegas anestesiólogos, en el manejo intraoperatorio del trasplante hepático³⁷. Cabe resaltar también la colaboración en el manejo global de la IHAG y el TH urgente de nuestros compañeros del servicio de hepatología dedicados específicamente al trasplante (Antoni Rimola y Miquel Navasa).

El trasplante hepático urgente por IHAG en nuestra área tiene unas características peculiares en comparación con otras zonas geográficas: por un lado una mayor y más rápida accesibilidad al trasplante, derivada del alto índice de donación de órganos —más de 2/3 partes de pacientes son trasplantados en menos de 24 horas desde el momento de la «alerta 0»—, y por otro lado, la etiología de la IHAG, ya comentada, que difiere de la observada en la mayoría de países desarrollados, en los que predomina la sobredosis de paracetamol, cuyo pronóstico es mejor, y en la que el trasplante suele verse contraindicado por la enfermedad psiquiátrica subyacente. Estos aspectos fueron analizados en un estudio publicado en 1993 acerca de nuestra experiencia en la aplicabilidad del trasplante en la IHAG. Usando nuestros criterios de indicación de trasplante urgente, dividimos a los pacientes (n=62) en 3 grupos: 21% sin criterios de trasplante, con supervivencia del 100%, 34% con criterios de trasplante pero con diversas contraindicaciones, presentes al ingreso o detectados cuando el paciente estaba en lista de espera, y cuya mortalidad fue del 94%, y finalmente 45% con criterios de trasplante y sin contraindicaciones para el mismo, con supervivencia del 79%³⁸. En 2010 publicamos un nuevo análisis de este tema con el título *Liver transplantation for acute liver failure: A Spanish perspective*³⁹.

Nuestra experiencia en el trasplante hepático por IHAG motivó que en el año 2003 participáramos en la elaboración del documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático en España⁴⁰.

Soporte hepático artificial

Los sistemas de sustitución hepática artificial se dividen en métodos de depuración mediante mecanismos fisicoquímicos de sustancias tóxicas que se acumulan en el organismo cuando existe una insuficiencia hepatocelular grave, y métodos biológicos, que incorporan células hepáticas vivas y metabólicamente activas en diversos tipos de soportes, por los que circula la sangre o el plasma de los pacientes.

Joan Manuel Salmerón publicó el primer caso de IHAG tratado con un sistema biológico en nuestro país⁴¹. Este paciente formaba parte de un estudio multicéntrico aleatorizado, realizado en diversos países europeos y en Estados Unidos, en el que se comparaba el tratamiento convencional versus el tratamiento convencional más sesiones de perfusión del plasma de los pacientes con IHAG o fallo primario del injerto tras un TH con un sistema que contenía hepatocitos porcinos. El Hospital Reina Sofía de Córdoba fue el otro centro español participante. El objetivo fundamental del estudio (supervivencia superior en el grupo tratado con el sistema de sustitución biológica hepática) no se alcanzó, probablemente debido a que el factor pronóstico más importante fue la posibilidad de recibir un trasplante hepático urgente⁴².

La utilidad de los sistemas de diálisis con albúmina, en especial el llamado *Molecular Adsorbent Recirculating System* (MARS), ha sido también evaluada en pacientes con IHAG. Un estudio multicéntrico realizado en Francia en pacientes con IHAG, indicación de trasplante urgente y sin contraindicaciones para el mismo, no mostró diferencias significativas entre el grupo control y el tratado con MARS. En estos enfermos el trasplante hepático se realizó muy rápidamente tras la inclusión en el estudio (menos de 18 h de media), por lo que quizás la eficacia del sistema como tratamiento «puente» hasta el trasplante no pudo ser demostrada de forma clara⁴³.

Una parte significativa de pacientes (34% en el nuestro estudio sobre aplicabilidad), con IHAG e indicación de trasplante hepático urgente, presentan contraindicaciones para el mismo, como edad avanzada, comorbilidades previas o complicaciones derivadas de la misma IHAG, y tienen un muy mal pronóstico³⁸. Es por ello que nos pareció adecuado explorar la posible utilidad del sistema MARS en estos enfermos. El tratamiento con MARS consiguió una supervivencia del 41% en 17 pacientes consecutivos con estas características⁴⁴. Estudios retrospectivos recientes realizados por otros investigadores muestran que MARS reduce la necesidad de trasplante urgente en la IHAG con excelente supervivencia⁴⁵. Son necesarios más ensayos clínicos que comparen tratamiento convencional versus tratamiento convencional más MARS con el fin de confirmar estos hallazgos.

Conclusiones

En estos largos 45 años de trabajo la UCI Dr. Josep Terés del Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas del Hospital Clínic de Barcelona ha realizado aportaciones que consideramos relativamente importantes en el estudio de la IHAG; seguramente que fuera del ámbito anglosajón haya sido la unidad más productiva en este terreno. Fruto de

nuestra experiencia en este síndrome, se han publicado revisiones y editoriales^{46,47} y capítulos en libros de medicina interna, hepatología y medicina intensiva⁴⁸⁻⁶⁰.

Los estudios se han realizado en diferentes ámbitos: dentro de la UCI, en colaboración con otros compañeros del servicio de hepatología, al que la unidad pertenece, con otros servicios del hospital, básicamente cirugía y anestesiología, y finalmente estudios colaborativos con otros hospitales del país, o multicéntricos internacionales.

Cabe destacar que estas aportaciones han sido posibles por la inestimable colaboración de los profesionales de enfermería, que a lo largo de estos años, y con una actitud de gran profesionalidad, siempre han entendido que el avance en el conocimiento requiere la realización de investigaciones clínicas y traslacionales que con frecuencia, y más en este tipo de pacientes, sobrecargan de forma notable su labor asistencial.

El futuro de la unidad, y por tanto de los trabajos sobre IHAG, seguirá los pasos dados hasta ahora, e incluso, con toda certeza, los mejorará. Sus miembros actuales (Javier Fernández, como responsable, Àngels Escorsell que ha trabajado en el tema de la IHAG desde hace años, y el recientemente incorporado Enric Reverter) tienen la formación, el interés y el entusiasmo suficiente para asegurarlo.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

- Mas A. The intensive care unit for digestive diseases at Barcelona Hospital Clínic. History, organization, structure and functions. En: Romaozinho JM, editor. Intensive care in gastroenterology. Portugal: Claiertimagem Lda. Coimbra; 2007. p. 19-26.
- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, editores. Progress in liver diseases. New York: Grune & Stratton; 1970. p. 282-98.
- Navasa M, Panés J, Terés J, Bruguera M, Rodés J. Insuficiencia hepática aguda grave: análisis de 51 casos. Gastroenterol Hepatol. 1986;9:221-7.
- O'Grady JG. Acute liver failure. Postgrad Med J. 2005;82:148-54.
- Saiz JC, Sans M, Mas A, Olmedo E, Forn X, López-Labrador FX, et al. Hepatitis G virus infection in fulminant hepatic failure. Gut. 1997;41:696-9.
- Giménez-Barcons M, Forn X, Ampurdanés S, Guilera M, Soler M, Soguero C, et al. Infection with a novel human DNA virus (TTV) has no pathogenic significance in patients with liver diseases. J Hepatol. 1999;30:1028-34.
- Bruguera M, Sánchez Tapias JM. ¿Qué son las enfermedades hepáticas criptogenéticas? Med Clin (Barc). 2000;114:31-6.
- Moitinho E, Salmerón JM, Mas A, Bruguera M, Rodés J. Hepatotoxicidad grave por tuberculostáticos: aumento de su incidencia. Gastroenterol Hepatol. 1996;19:448-51.
- Elizalde JL, Salmerón JM, Mas A, Bruguera M. Hepatitis grave por VHA. Med Clin (Barc). 1994;102:479.
- Crespo G, Mas A, Bruguera M. Hepatitis fulminante por virus A y vacunación en grupos de riesgo. Med Clin (Barc). 2007;129:438-9.
- Mas A, Sánchez Tapias JM, Costa J. Infección por el virus de la hepatitis delta (VHD) en la hepatitis fulminante. Gastroenterol Hepatol. 1986;9:156-9.
- Forn X, Caballería J, Bruguera M, Salmerón JM, Vilella A, Mas A, et al. Disulfiram-induced hepatitis. Report of four cases and review of the literature. J Hepatol. 1994;21:853-7.
- Gómez-Gil E, Salmerón JM, Mas A. Phenelzine-induced fulminant hepatic failure. Ann Intern Med. 1996;124:692-3.
- Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, et al. Ecstasy: A common cause of severe acute toxicity. J Hepatol. 1998;29:394-7.
- Carrión JA, Escorsell A, Nogué S, Mas A. Insuficiencia hepática aguda grave por 'éxtasis' y trasplante hepático urgente. Med Clin (Barc). 2003;121:118-9.
- Balaguer F, Fernández J, Lozano M, Miquel R, Mas A. Cocaine-induced acute hepatitis and thrombotic microangiopathy. JAMA. 2005;293:793-8.
- Sort P, Mas A, Salmerón JM, Bruguera M, Rodés J. Recurrent liver involvement in heatstroke. Liver. 1996;16:335-7.
- Bernuau JR, Ichai P, Das A, Mas A, Cazals-Hatem D, Bruguera M, et al. Post-aspirin Reye's syndrome in young adults: Frequent aggravation of encephalopathy by neurotropic drugs and spontaneous recovery. J Hepatol. 2007;46(Suppl 1):S63.
- 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.
- Sabaté M, Ibáñez L, Pérez E, Vidal X, Buti M, Xiol X, et al. Paracetamol in therapeutic dosages and acute liver injury: Causality assessment in a prospective case series. BMC Gastroenterol. 2011;11, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-230X-11-80>.
- Mas A, Buti M, Esteban R, Sánchez-Tapias JM, Costa J, Jardí R, et al. Hepatitis B virus and hepatitis D virus replication in HBsAg-positive fulminant hepatitis. Hepatology. 1990;11:1062-5.
- Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with hepatitis B surface antigen. N Engl J Med. 1993;329:1842-7.
- Titó L, Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Rodés J. Severe acute hepatitis: an initial manifestation of chronic hepatitis B virus infection. Med Clin (Barc). 1989;93:702-4.
- Palenzuela L, Mas A, Montaner J, Córdoba J. Matrix metalloproteinase-9 in fulminant hepatic failure. Hepatology. 2010;51:1475-6.
- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al., U.S. Acute Liver Failure Study Group. 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, The Spanish Group for the study of acute liver failure. Acute Liver Failure in Spain: Analysis of 267 cases. Liver Transpl. 2007;13:1389-95.
- Mas A, Uchima H, Escorsell A, Fernández J. Impact of epidemiological changes over the last 10 years in the characteristics of acute liver failure in Spain. Hepatology. 2011;54 Suppl:502A-3.
- Mas A, Escorsell A. Medición de la presión intracraneal. Valor en el tratamiento de la hepatitis fulminante. GH Continuada. 2004;3:125-7.
- Mas A, Bosch J, Rodés J, Bruguera J, Terés J, Bordas JM, et al. Insuficiencia renal en la hepatitis fulminante. Rev Clin Esp. 1974;133:423-8.
- Navasa M, García-Pagán JC, Bosch J, Riera JR, Bañares R, Mas A, et al. Portal hypertension in acute liver failure. Gut. 1992;33:965-8.
- Salmerón JM, Titó LL, Rimola A, Mas A, Castells A, Saló J, et al. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) in acute liver failure (ALF): Incidence and characteristics. J Hepatol. 1991;13 Suppl 2:S68.
- Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, Bruguera M, Mayor A, Ballesta AM, et al. Recombinant alpha-2c interferon therapy in fulminant viral hepatitis. J Hepatol. 1987;5:205-10.
- Salmerón JM, Titó L, Rimola A, Mas A, Navasa MA, Llach J, et al. Selective intestinal decontamination in the prevention of

- bacterial infection in patients with acute liver failure. *J Hepatol.* 1992;14:280-5.
34. Lee WM, Hyman LS, Rossaro L, Fontana RJ, Stravitz RT, Larson AM, et al. Intravenous N-acetylcysteine improves transplant-free survival in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Gastroenterology.* 2009;137:656-64.
 35. Mas A, Nogué S. N-acetilcisteína en la intoxicación por *Amanita phalloides*. *Med Clin (Barc).* 2009;133:486.
 36. LLach J, Rimola A, Arroyo V, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Visa J, et al. Trasplante hepático: selección de candidatos y resultados obtenidos en un programa para pacientes adultos. *Med Clin (Barc).* 1991;96:41-6.
 37. Taurà P, Martínez-Palli G, Martínez-Ocon J, Bertran J, Sánchez-Etayo G, Balust J, et al. Hyperlactatemia in patients with non-acetaminophen-related acute liver failure. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1949-53.
 38. Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu, et al. Liver transplantation for acute liver failure: Analysis of applicability. *Gastroenterology.* 1993;105:532-8.
 39. Mas A, Escorsell A, Fernández J. Liver transplantation for acute liver failure: A Spanish perspective. *Transpl Proc.* 2010;42:619-21.
 40. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:355-75.
 41. Salmerón JM, Lozano M, Agustí E, Mas A, Mazzara R, Marín P, et al. Soporte hepático bioartificial en la insuficiencia hepática aguda grave. Primer caso tratado en España. *Med Clin (Barc).* 2001;117:781-4.
 42. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttill RW, Fairm J, Brendan M, McGuire BM, et al. Prospective, randomized, multicenter controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg.* 2004;232:660-70.
 43. Saliba F, Camus C, Durand F, Mathurin P, Letierce A, Delafosse B, et al. Albumin dialysis with a noncell artificial liver support device in patients with acute liver failure: A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:522-31.
 44. Escorsell A, Mas A, Sanz M, Herrera D, Fernández J, López E. MARS improves survival in acute liver failure with contraindications to emergency transplantation. *Crit Care Med.* 2013;41 Suppl:895.
 45. Saliba F, Dahlqvist G, Lettierce A, Ichai P, Ruiz L, Boudon D, et al. Factors predicting outcome of patients with acute liver failure meeting the criteria of liver transplantation: Impact of albumin dialysis with MARS. *J Hepatol.* 2014;60:S362-S3.
 46. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet.* 1997;349:1081-5.
 47. Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver. *J Hepatol.* 2005;42:166-9.
 48. Mas A. Insuficiencia hepática aguda grave. En: Vilardell F, et al., editores. *Enfermedades digestivas.* Madrid: Ediciones CEM, SA; 1990. p. 1873-85.
 49. Mas A. Complicaciones extrahepáticas en la insuficiencia hepática aguda grave. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, editores. *Controversias en gastroenterología.* Barcelona: Eds. Doyma SA; 1992. p. 361-5.
 50. Mas A, Salmerón JM, Tost J. Applicability of liver transplantation in fulminant hepatic failure. En: Rodés J, Bosch J, Bruix J, Ginés P, Navasa M, Rodés J, editores. *Therapy in hepatology.* Barcelona: Ars Medica; 2001. p. 159-65.
 51. Mas A, Salmerón JM. Insuficiencia hepática aguda grave (fallo hepático fulminante). En: Berenguer J, Bruguera M, García-Bengoechea M, Rodrigo L, editores. *Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares, AEEH.* Madrid: Elba SA; 2001. p. 199-209.
 52. Mas A, Salmerón JM. Urgencias en hepatología ii: hepatitis fulminante. En: Montoro M, et al., editores. *Principios básicos de gastroenterología para médicos de familia.* Jarpyo editores; 2002. p. 963-78.
 53. Mas A, Escorsell A, Fernández J. Insuficiencia hepática aguda grave. En: Net A, Betbesé AJ, editores. *Update en medicina intensiva.* Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 343-56.
 55. Mas A. Insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante). En: Montoro M, et al., editores. *Problemas comunes en la práctica clínica.* Gastroenterología y hepatología. Madrid: Jarpyo editores; 2006. p. 561-70.
 56. Mas A. Insuficiencia hepática aguda grave (hepatitis fulminante). En: Montoro MA, García-Pagan JC, editores. *Gastroenterología y hepatología, problemas comunes en la práctica clínica.* 2.ª edición Madrid: Jarpyo Editores; 2012. p. 759-68.
 57. Mas A, Escorsell A, Fernández J. Hepatitis fulminante. En: Montoro M, García Pagán JC, editores. *Manual de emergencias en gastroenterología y hepatología.* 2.ª edición. Madrid: Jarpyo Editores; 2013. p. 397-404.
 58. Escorsell Mañosa A, Mas Ordeig A, Fernández Gómez J. Insuficiencia hepática aguda. En *Farreras-Rozman Medicina Interna,* XVIII edición. Barcelona: Elsevier España; 2016. p. 286-91.
 59. Jiménez Rivera DF, Mas Ordeig A, Osio LF. Falla hepática aguda-insuficiencia hepática aguda grave. En: Ordóñez CA, Ferrada R, Buitrago R, editores. *Cuidado intensivo y trauma.* 2.ª edición Bogotá: Distribuna Editorial Medica; 2009. p. 1121-41.
 60. Mas A, Escorsell A. Insuficiencia hepática. En: Suárez J, Bruguera M, editores. *Hepatología, de las ciencias básicas a la clínica, de los problemas a los síndromes, de la docencia a la práctica médica.* Quito, Ecuador; 2016. p. 273-91.