

Estado Actual del Tratamiento de la Insuficiencia Hepática Aguda *

Dr. Simón Beker G. **

La manifestación clínica más dramática de la insuficiencia hepática aguda es el coma hepático. Este se puede instalar con una hepatitis aguda fulminante o con una cirrosis hepática terminal. La aparición del coma ha sido objeto de investigaciones exhaustivas para explicar su patogenia; la muerte aparece porque los mecanismos homeostáticos son incapaces de compensar las alteraciones metabólicas severas causadas por la insuficiencia hepática aguda (1). En la hepatitis aguda, viral o tóxica, este aparece porque se produce una necrosis masiva difusa y progresiva del parénquima sin regeneración sustitutiva adecuada; en la cirrosis hepática, el coma irreversible se interpreta como la necrosis terminal o casi terminal del parénquima sobreviviente funcionando, al proceso crónico. En la literatura abundan las controversias sobre el papel de la hiperamonemia como causa en la producción del coma hepático (2, 34). Actualmente se presume que concurren un número no determinado de sustancias específicas (amonio) e inespecíficas denominadas "metabolitos tóxicos" las cuales son producidas por una variedad de alteraciones metabólicas diferentes que actúan eventualmente sobre centros vitales y conducen a la muerte (3, 5). En los episodios de coma hepático que aparecen en una cirrosis hepática es posible determinar la alteración causal (hemorragia, alcalosis hipokalémica, sedantes, etc.), pero en la hepatitis aguda fulminante o en la cirrosis hepática terminal, si bien los "metabolitos tóxicos" inducen el coma, no existe cuantitativamente parénquima hepático con capacidad funcional para contrarrestar la des-

* Conferencia dictada en el Hospital Español de la Ciudad de México, el día 3 de Abril de 1970, por invitación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

** Profesor Titular de la Cátedra de Clínica Gastroenterológica. Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela. Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas.

compensación metabólica, conduciendo definitivamente a la insuficiencia hepática aguda fatal. Por estudios realizados en animales y en el hombre se sabe que las células parenquimatosas que sobreviven después de una necrosis hepática aguda pueden regenerarse y la evaluación de la enfermedad está determinada por la extensión de la necrosis y por el grado de regeneración hepatocelular, por lo tanto, la insuficiencia hepática aguda o fulminante casi siempre aparece cuando la necrosis hepatocelular es submasiva o masiva (6). En la hepatitis aguda fulminante existe la posibilidad de que el grado de regeneración sea suficiente para la recuperación funcional y anatómica, ya sea evolucionando hacia la curación completa o hacia una hepatopatía crónica (hepatitis crónica, cirrosis). Esta evolución es improbable en la cirrosis hepática terminal ya que la regeneración nunca es cuanti y cualitativamente adecuada para mantener la vida del paciente. El porvenir de los pacientes con necrosis hepática aguda es pobre y es por ello el que existan una serie de métodos terapéuticos que han sido y son ensayados en el hombre en situaciones verdaderamente desesperadas buscando conservar vivo el paciente durante el periodo de regeneración y lograr así su recuperación. Es todavía difícil tener una opinión definida sobre el valor de cada uno de los procedimientos que se han venido desarrollando en los últimos años, ya que las experiencias son limitadas. Los tratamientos convencionales son de soporte y tienden a mantener la vida del enfermo con la esperanza de que ocurra la regeneración hepatocelular. Para contribuir al conocimiento de los resultados obtenidos hasta el presente, nos hemos permitido revisar la bibliografía publicada en casos de hepatitis aguda fulminante, dividiéndola en tres periodos: pre-esteroideo, esteroideo y actual, incluyendo nuestra experiencia al respecto. El cuadro I señala que la supervivencia del coma hepático como complicación de una hepatitis aguda antes de la era esteroidea era solo de un 4.4% sobre un total de 67 casos informados (7,12). Con el advenimiento de los esteroides se comenzó una etapa favorable en el tratamiento de esta complicación grave. En el cuadro II puede observarse un 14.9% de sobrevida en 208 pacientes informados (12,25). Como puede observarse del simple análisis comparativo, los esteroides han mejorado en forma significativa el porvenir de estos enfermos, aunque no lo suficiente ya que aproximadamente 1/6 de ellos tienen la oportunidad de sobrevivir; es por ello que los esteroides se han venido empleando sistemáticamente en todo paciente con signos de precoma, inclusive en aquellos donde se aplican los nuevos métodos. En nuestro material de 20 casos, el uso de los esteroides logró la recuperación de 2 pacientes, es decir un 10% (25). En la última década, han aparecido nuevos procedimientos experimentales para el tratamiento de este cuadro tan dramático y han intentado mejorar la evolución inminentemente fatal. Estas técnicas que se han venido utilizando pueden clasificarse en dos grupos (cuadro III).

Las del primer grupo, tienen por objeto extraer de la circulación los metabolitos tóxicos dializables (hemodiálisis, diálisis peritoneal) y no dializables (exanguinotransfusión), permitiendo circunstancialmente el tiempo adecuado para la regeneración hepatocelular; las del segundo grupo, utilizan temporal (circulación cruzada, perfusión extracorpórea)

C U A D R O I**COMA HEPATICO - HEPATITIS AGUDA****PERIODO PRE-ESTEROIDEO**

AUTOR	AÑO	CASOS	SOBREVIDA
Walche (7)	1951	12	2
Fernando y col. (8)	1951	19	0
Ducci y col. (9)	1952	16	0
Foulk y col. (10)	1955	9	1
McDermott y col. (11)	1955	2	0
Evans y col. (12)	1955	9	0
TOTAL		67	3 (4,4%)

C U A D R O II**COMA HEPATICO - HEPATITIS AGUDA****PERIODO ESTEROIDEO**

AUTOR	AÑO	CASOS	SOBREVIDA
Evans y col. (12)	1955	7	2
Benavides y col. (13)	1955	16	4
Wildhirt (14)	1958	15	8
Katz y col. (15)	1962	23	9
McDonald y col. (16)	1963	13	4
Sherlock (17)	1963	8	2
Kumate y col. (18)	1965	21	1
Nelson (19)	1965	6	1
Burnell y col. (20)	1967	17	0
Saunders (21)	1967	10	2
Davis y col. (22)	1968	13	6
Benhamou y col. (23)	1968	13	0
Ritt y col. (24)	1969	15	0
Beker y col. (25)	1969	20	2
TOTAL		208	31 (14,9%)

C U A D R O I I I

METODOS ACTUALES DE TRATAMIENTO DEL COMA HEPatico EN HEPATITIS AGUDA FULMINANTE

A) SIN SUPLENCIA HEPATICA:

- 1) Hemodiálisis (40)
- 2) Diálisis peritoneal (41)
- 3) Exsanguineotransfusión (26,42)

B) CON SUPLENCIA HEPATICA:

- 1) **Circulación voluntaria:**
 - a) Voluntarios (43)
 - b) Primates (44, 45)
 - 2) **Perfusión extracorpórea:**
 - a) Heteróloga (46, 47)
 - b) Homóloga (48)
 - 3) **Transplante hepático (49)**
-

o permanentemente (transplante hepático) la capacidad funcional normal de otro hígado para depurar los productos metabólicos tóxicos permitiendo la recuperación del paciente grave. Sobre el valor y la utilidad de dichos procedimientos es importante tener presente que de todos ellos los más empleados son la exanguinotransfusión, la perfusión extracorpórea con hígado de cerdo y últimamente la circulación cruzada con primates.

La exanguinotransfusión fue empleada con éxito por Lee y Tink (26) en 1958 quienes informaron por primera vez un caso recuperado. Posteriormente Trey y colaboradores (42) trataron un grupo de 7 casos con este procedimiento, observando en todos una recuperación de la conciencia, 5 de los cuales con un solo recambio sanguíneo, y en uno fueron necesarios hasta 7 para sobrevivir; dos pacientes de esta serie murieron. Con esta experiencia se comenzó a difundir el método, siendo de manejo fácil en un hospital general que cuenta con un buen banco de sangre.

El cuadro IV demuestra que los resultados son mejores que con los esteroides en forma aislada (21, 22, 26-39). Estos datos estadísticos no representan que dicho método sea el más eficaz en el tratamiento de dicha complicación tan grave, pero abre un nuevo horizonte terapéutico sobre todo si se evalúa en función de la indicación oportuna (precoz ante cualquier manifestación de insuficiencia hepática), de la severidad de la enfermedad (grado de necrosis hepatocelular), de la velocidad de regeneración hepatocelular (necesidad de repetir los recambios sanguí-

neos) y de la presencia de complicaciones (anemia, hemorragia, infecciones, etc.). Nuestra experiencia (39) revela que desde el punto de vista clínico 4 recobraron la conciencia de 8 pacientes tratados con este procedimiento, dos de los cuales se recuperaron totalmente y dos finalmente murieron. Bioquímicamente, la bilirrubinemia descendió, posiblemente por el recambio sanguíneo mismo, y en casi todos los que recuperaron la conciencia el tiempo de protrombina mejoró. Hallazgos anatomopatológicos en los casos recuperados: uno tuvo una "restitutio ad integro" y el otro tiene una hepatitis crónica. Hemos excluido dos cirróticos con cuadro clínico de insuficiencia hepática aguda de varias semanas de evolución, diagnosticados clínica y bioquímicamente de hepatitis viral. En ellos se planteó la posibilidad de que el proceso necrótico masivo o submasivo se hubiera instalado en un hígado sano y como resultado del tratamiento instituido (esteroides + exanguinotransfusión) no se recuperaron y evolucionaron rápidamente hacia una cirrosis; este planteamiento, aún hoy día debatido, coincide con las observaciones de otros autores (50, 21) quienes refieren experiencias similares ¹.

La perfusión extracorpórea con hígado de cerdo es un método más complicado y laborioso, que necesita equipos y personal especialmente entrenado para este procedimiento; es costoso y no ha demostrado a la larga mejores resultados que el empleo de los esteroides (47, 51, 52, 38) (cuadro V).

C U A D R O I V
COMA HEPATICO - HEPATITIS AGUDA
EXANGUINEOTRANSFUSION - ESTEROIDES

AUTOR	AÑO	CASOS	SOBREVIDA
Lee y col. (26)	1958	1	1
Sayders y col. (21)	1966-1968	22	6
Berger y col. (27)	1966	1	1
Mckechnie y col. (21)	1967	3	1
Burnell y col. (20)	1967	2	0
Krebs y col. (29)	1967	1	1
Gelfand y col. (30)	1967	1	1
Berger y col. (31)	1967	7	2
McLean y col. (32)	1967	4	1
Eisenburg y col. (33)	1968	1	1
Sherlock y col. (34)	1968	15	2
Davis y col. (22)	1968	3	0
Benhamou y col. (23)	1968	11	2
Tytgat y col. (35)	1968	5	2
Durden y col. (36)	1969	2	2
Ritt y col. (24)	1969	7	1
Voicoulesco y col. (37)	1969	9	3
Pirola y col. (38)	1969	4	0
Beker y col. (39)	1969	8	2
TOTAL		107	29 (26.1%)

C U A D R O V

COMA HEPATICO - HEPATITIS AGUDA

PERFUSION EXTRACORPOREA (Hígado de Cerdo)

+
ESTEROIDES

AUTOR	AÑO	CASOS	SOBREVIDA
Eisman (47)	1967	45	8
Abouna y col. (51)	1969	4	0
Chevrel y col. (51)	1969	4	0
Pirola y col. (38)	1969	6	1
TOTAL		59	9 (15,2%)

Eiseman (47) en los 45 pacientes que trató con esta técnica obtuvo como resultado la recuperación de 8, y solamente 3 de estos han logrado sobrevivir por un periodo prolongado.

Por último, el método que posiblemente tenga mayor porvenir es el de la circulación cruzada con primates, que se encuentra en pleno desarrollo en algunos centros hospitalarios (44, 45), pero la complejidad de la técnica, que requiere hipotermia profunda y una anastomosis cardiopulmonar para el primate ha sido motivo de crítica por los pobres resultados obtenidos (53). Es necesario esperar una mayor experiencia para llegar a concluir sobre el particular.

El problema terapéutico de la insuficiencia hepática fulminante en hepatitis aguda permanece sin resolverse satisfactoriamente en forma significativa, aunque el empleo de los esteroides y la exanguinotransfusión utilizados en momento oportuno, precoz, han mejorado un poco el porvenir de enfermos a quienes prácticamente no teníamos nada que ofrecerles con el tratamiento convencional (cuadro VI). Existen posibilidades promisoras de llegar, en un futuro próximo, a combatir con éxito esta grave complicación.

La insuficiencia hepática aguda que se desarrolla en la cirrosis (54) puede ser debida: 1º A la evolución terminal de la enfermedad sin una causa determinada aparente, ya que la masa parenquimatosa funcioante es prácticamente insuficiente para compensar las alteraciones metabólicas, o bien, 2º A factores causales evidentes únicos o múltiples y que pueden actuar por varios mecanismos: a) produciendo hiperamoniemia (régimen hiperproteico, hemorragia digestiva, sales amoniacales, uremia, etc.). b) Produciendo trastornos hidroelectrolíticos (hipovolemia, hiponatremia, hipokalemia, acidosis-alcalosis, paracentesis abundante, diuresis copiosa, etc.). c) Produciendo depresión del sistema nervioso central (opiáceos, hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, etc.). d) Infecciones agudas

CUADRO VI

COMA HEPATICO - HEPATITIS AGUDA					
PRE-ESTERIDO		ESTERIDO		EXANGUINEOTRANSFUSION	
casos	sobrevida	casos	sobrevida	casos	sobrevida
67	3	208	31	107	29
	44%		14,9%		26,1%
		$p < 0,05$		$p < 0,01$	
$p < 0,001$					

reumonía, infecciones urinarias, etc. e) Intervenciones quirúrgicas (disminuyendo el flujo + factor tóxico, etc.

Existe una vasta literatura al respecto tratando de investigar sobre la patogenia del coma. El coma hepático del cirrótico es un síndrome potencialmente reversible si se tiene un concepto racional del tratamiento a seguir. En nuestro material el 30% de los cirróticos (54) desarrollaron un coma hepático; en el 82.2% se logró identificar el factor desencadenante siendo el más frecuente la hemorragia digestiva (53.4%); el tratamiento aplicado fue uniforme en todos los casos obteniéndose un 44.4% de recuperación y un 55.5% de mortalidad; sin embargo el grupo que se recuperó presentó nuevos episodios de coma, muriendo todos antes del año. En el cuadro VII se actualiza la terapia del coma hepático en la cirrosis; de todos ellos, los métodos no quirúrgicos, actúan cuando se eliminan los factores desencadenantes, pero no son tampoco definitivos, lo que sugiere que puede aparecer en el paciente nuevamente el coma y conducir hasta la muerte; de los métodos quirúrgicos, el único que ofrece una esperanza cuando se solucionen los problemas que este procedimiento involucra, es el trasplante hepático. Es en este tipo de enfermos donde el trasplante es más difícil, porque no puede mejorarse la condición preoperatoria, el riesgo quirúrgico es mayor y la recuperación postoperatoria imprevisible, y es en donde debe insistirse, ya que del plano utópico se está llevando cada día a la realidad. Hasta el momento se han realizado en el mundo (61), 55 trasplantes ortotópicos en 53 pacientes y 21 trasplantes heterotópicos accesorios, de todos estos, 22 enfermos

han sobrevivido más de un mes y solamente 3 más de un año. El papel del trasplante hepático en el tratamiento de la insuficiencia hepática aguda, tanto, por hepatitis como por cirrosis, no ha sido todavía bien definido, tanto más cuando el riesgo es muy grande en estos pacientes. El trasplante hepático es ya un hecho, pero los problemas relacionados con este procedimiento y los escasos éxitos obtenidos no serán un obstáculo en el futuro cuando lleguen a solucionarse los aspectos poco conocidos, y, mientras esto suceda debemos recordar una célebre frase de nuestro gran Cervantes en el Don Quijote:

“Siempre deja la ventura una puerta abierta en las desdichas, para dar remedio a ellas”.

C U A D R O V I I

METODOS ACTUALES DE TRATAMIENTO DEL COMA HEPATICO EN CIRROSIS HEPATICA

A) NO QUIRURGICOS:

1) Eliminar factores amoniogénicos:

Convencionales (proteínas, catarticos, antibióticos, etc.) (54)

Lactulosa (55)

Lactobacillus acidophilus (36)

Inhibición ureasa bacteriana (57, 58)

2) Extracción Amonio circulante

Hemodialisis (40)

Circulación cruzada (43)

Diálisis peritoneal (41)

3) Inhibición-necrosis

Esteroides (15)

4) Oxigenoterapia hiperbárica (59)

B) QUIRURGICOS:

1) Colectomía - ileosigmoidostomía (60)

2) Perfusión extracorpórea (46, 47, 48)

3) Trasplante hepático (49)

ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO DE IHA

1 Addendum.

Después de haber terminado este trabajo, que contempla toda la información disponible hasta el año 1969 inclusivé, apareció el tercer volumen de *Progress in Liver Disease* en 1970, editado por Popper y Schaffner (62) que incluye dos capítulos, 17 y 18, de Hoenig y Trey y Davidson respectivamente mereciendo el de estos últimos nuestra consideración por ser una evaluación crítica de los métodos empleados en 142 pacientes; el resultado informado por ellos se presenta en el cuadro VIII, es decir que por medio de la exanguinotransfusión se obtuvo un 22% de sobrevida; en la experiencia de los autores, de 36 enfermos tratados en esta forma 26 recobraron la conciencia, 15 de los cuales recayeron, sobreviviendo finalmente 11 pacientes (30,5%).

C U A D R O V I I I COMA HEPATICO-HEPATITIS AGUDA

METODO	Nº CASOS	SOBREVIDA (%)
Conservador	16	18,7
Esteroides Unicamente	32	9,4
TOTAL	48	10,4
Exs S/Esteroides	14	21,4
Exs C/Esteroides	68	22,1
TOTAL	94	19,1

B I B L I O G R A F I A

1. Beker S.: Resultados de los diversos métodos de tratamiento del coma hepático en la hepatitis aguda fulminante. *Tribuna Médica XXIV*: 28, 1969.
2. Webster L. T., Jr., Hepatic coma. A biochemical disorder of the brain. *Gastroenterology* 49: 698, 1965.
3. Zieve L.: Pathogenesis of hepatic coma. *Arch. Int. Med.* 118: 211, 1966.
4. Phear E. A. Sherlock S. and Summerskill W. H. J.: Blood ammonium levels in liver diseases and hepatic coma. *Lancet.* 1: 836, 1955.
5. Walshe J. M.: Hepatic coma. *Postgrad. Med. J.* 32: 467, 1956.
6. Popper H.: *Acute hepatic necrosis in hepatitis.* The Liver. Editado por A. E. Read. P. 181, Colston Papers N° 19, Butterworths, London, 1967.
7. Walshe J. H.: Observations on symptomatology and pathogenesis of hepatic coma. *Quart. J. Med.* 20: 421, 1951.

8. Fernando P. B. and Thanabalasunderam R. S.: Infective hepatitis and cirrhosis of the liver. *Quart. J. Med.* 20: 403, 1951.
9. Ducci H. and Katz R.: Cortisone, ACTH and antibiotics in fulminant hepatitis. *Gastroenterology* 21: 357, 1952.
10. Foulk W. Butt H. R. Stauffer M. H., Baggenstoss A. H. and Gross J. S.: Hepatic Coma: Clinical and pathological study. *Gastroenterology* 29: 171, 1955.
11. Mc Dermott W. V., Wareham J. and Ridell K. G.: Treatment of hepatic coma with L-glutamic acid. *New Eng. J. Med.* 253: 1.093, 1955.
12. Evans A. S., Nelson R. S., Sprinz H. and Cautiell F. P.: Adrenal hormone therapy in viral hepatitis. IV. The effect of gamma-globulin and oral cortisone in the acute disease. *Am. J. Med.* 19: 783, 1955.
13. Benavides V. L., Kumate J., Pérez Navarrete J. L., Sagaon J. y Carrillo J.: Treatment of hepatic coma complicating viral hepatitis in infancy: study of 16 cases. *Pediatrics* 15: 586, 1955.
14. Wildhirt E.: Remarks on treatment of hepatic coma. Proceedings of the First World Congress, vol. 2, pág. 906, 1958.
15. Katz R., Velasco M., Klinge J. and Alessandor M.: Corticosteroids in treatment of acute hepatitis in coma. *Gastroenterology* 42: 258, 1962.
16. Mc Donald R. and De La Harpe P. L.: Hepatic coma in children. *J. Pediat.* 63: 919, 1963.
17. Sherlock S.: Diseases of the liver and biliary system. 3rd. Ed. pág. 85, 1963.
18. Kumate J., Rivas Aguilar E., Luna Flores A., Scyffert Romero A. and Benavides L.: Coma hepático post-hepatitis infecciosa. *Bol. Med. Hosp. Infant. (México)* 22: 685, 1965.
19. Nelson R. S.: Viral hepatitis in patients over fifty. *South M. J. Cit. por Burnell y col.: Acute hepatic coma treated by cross circulation or exchange transfusion. New J. Med.* 276: 935, 1967.
20. Burnell J. M., Dawborn J. K., Epstein R. B., Gutman R. A., Leinbach G. E., Thomas E. D. and Volwiler W.: Acute hepatic coma treated by cross circulation or exchange transfusion. *New Eng. J. Med.* 276: 935, 1967.
21. Saunders S. J.: The treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. Colston Paper: *Liver Diseases*, pág. 289. Edited by A. E. Read, Butterworths, 1967.
22. Davis M. A., Peters R. L., Redeker A. G. and Reynolds T. B.: Appraisal of the mortality in acute fulminant viral hepatitis. *New Eng. J. Med.* 278: 1.248, 1963.
23. Benhamou J. P., Rueff B., et Sicot Ch.: Etudes critique des traitements actuels de l'insuffisance hépatique grave. *Rev. Franc. Etudes Clin. et Biol.* XIII: 651, 1963.
24. Ritt D. T., Whelan G., Werner D. J., Eigenbrodt E. H., Sxhenker S., and Combes B.: Acute hepatic necrosis with stupor or coma. *Medicine* 48: 151, 1969.
25. Beker S., Grases P. J., González M. y Valencia-Parparcén J.: Coma hepático por hepatitis aguda. (Insuficiencia hepática fulminante). *GEN XXXIII*: 401, 1969.
26. Lee C. and Tink A.: Exchange transfusión in hepatic coma; report of a case. *Med. J. Austr.* 1: 40, 1958.
27. Berger R. L., Liversage R. M., Mc Goldruck D. M., Stohlman F.: Exchange transfusion in the treatment of fulminant hepatitis. *New Eng. J. Med.* 274: 497, 1966.
28. Mc Kechnie J. C., Beutlif P. S. Abott J. P. and Kelsy J. R.: Exchange transfusion in treatment of acute liver failure. Preliminary report. *Southern Med. J.* 60: 297, 1967.

29. Krebs R. and Flynn M.: Treatment of hepatic coma with exchange transfusion and peritoneal dialysis. *JAMA* 199: 430, 1967.
30. Gelfand M., Sussman L., Cimol B. C., Florita C. and Johnson F.: Successful treatment of hepatic coma by exchange transfusion. *JAMA* 201: 630, 1967.
31. Berger R., Stanton J. R., Liversage R. M., Mc Goldrick D. M., Graham J. H. and Stohman F.: Blood Exchange in the treatment of hepatic coma. *JAMA* 202: 119, 1967.
32. Mc Lean J. A. and Luke H. A.: Direct exchange blood transfusion in hepatic coma. *Brit. Med. J.* 4: 78, 1967.
33. Eisenburg, J. y col.: The treatment of hepatic coma by exchange transfusion. *German Med. Mont.* 13: 175, 1968.
34. Sherlock S.: *Diseases of the liver and biliary system.* Fourth Ed., pág. 126, 1968.
35. Tytgat G., Piessens J., Collen D. and Groo J.: Experience with exchange transfusion in the treatment of hepatic coma. *Digestion* 1: 257, 1968.
36. Durden D. W. Siemsen A. W., and Briggs W. A.: Exchange transfusions in the treatment of fulminant hepatitis and coma. *The Amer. J. of Gastr.* 51: 129, 1969.
37. Voiculesco M., Paun, L., Leonesco M., Roman A., Valeriu A. et Tofan N.: L'exanguinotransfusions dans le traitement duccoma hépatique par hepatitis virale. Resultats obtenus dands 9 cas. *Rev. Int. Hepatolog.* XIX: 205, 1969.
38. Pirola R. C., Ham J. M. and Elmslie R. G.: Management of hepatic coma complicating viral hepatitis. *Gut.* 10: 898, 1969.
39. Beker S., González M., Lecuna V., and Valencia-Parparcén J.: **Hepatic coma due to fulminant hepatic failure treated by exchange blood transfusion.** En prensa. Por presentar en la Reunión Internacional de la Sociedad Bockus en Amsterdam, 1970.
40. Kiley J. E., Pender J. C., Welch H. F. and Welch C. S.: Ammonia intoxication treated by hemodialysis. *New Eng. J. Med.* 259: 1.156, 1968.
41. Jones J. L., Strader L. D., Berry W. L.: Peritoneal dialysis in liver coma. *U. S. Armed Forces Med. J.* 10: 977, 1959.
42. Trey C., Burns D. G., Saunders S. J.: Treatment of hepatic coma by exchange blood transfusion. *New Eng. J. Med.* 274: 497, 1966.
43. Burnell J. M., Thomas E. D., Ansell J. S., Cross H. D., Dillard D. H., Eptein R. B., Esbach J. W., Hogan R., Hutchings R. H., Motulsky A., Ornsky J. W. Poffenbarger P., Scribner H. B., Voiwiler W.: Observations on cross circulation in man. *Am. J. Med.* 38: 832, 1965.
44. Bosman S. C. W., Treblanche J., Saunders S. J. Harrison G. G. and Barnard C. N.: Cross circulation between man and baboon. *Lancet* 11: 583, 1968.
45. Saunders S. J., Terblanche J., Bosman S. C. W., Harrison G. G., Walls R., Hickman R., Biebuyck J., Deut D., Pearce S. and Barnard C. N.: Acute hepatic coma treated by cross-circulation with a baboon and by repeated exchange transfusion. *Lancet* 11: 585, 1968.
46. Eiseman B., Liem D. S., Raffucci F.: Heterologous liver perfusion in treatment of hepatic failure. *Am. Surg.* 162: 329, 1965.
47. Eiseman B.: Treatment of liver failure. Colston Paper: *Liver diseases*, pág. 279, 1967. Edited by A. E. Read. Butterworths.

48. Sem P. K., Bhalerao R. A., Parulkar G. P., Samsi A. B., Shah B. K. Kinare S. G.: Use of isolated perfused cadaveric liver in the management of hepatic failure. *Surgery* 59: 774, 1966.
49. Starzl T. E., Marchioro T. L., Faris T. D.: Liver transplantation. *Ann Int. Med.* 64: 473, 1966.
50. Klatskin G.: Subacute hepatic necrosis and postnecrotic cirrhosis due to anicteric infections with hepatitis virus. *Am. J. Med.* 25: 333, 1958.
51. Abouna G. M., Kirkley J. R., Hull C. J., Aschcroft T., Kerr D. N. S.: Treatment of hepatic coma by extracorporeal pig liver perfusion. *Lancet* 7: 64, 1969.
52. Chevrel J. P., Opolon P., Thomas M., Smajda M., Apoil A., Hadchouel P., et Caroli J.: Application de l'épuration par foie de porc a quatre cas d'atrophie aigue du foie. *Arch. Fr. App. Digestif.* 58: 637, 1969.
53. Abouna G. M.: Cross-circulation between man and baboon in hepatic coma. *Lancet* 2: 729, 1968.
54. Beker S. y Valencia-Parparcén J.: Contribución al estudio del coma hepático en la cirrosis del hígado. *GEN XIX*: 5, 1964.
55. Elkington S. G., Flock M. H., and Conn H. O.: Lactupose in the control of portal systemic encephalopathy. *New Eng. J. Med.* 281: 408, 1969.
56. Mac Beth W. A. A. G., Kass E. H., Mc Dermott W. F., Jr.: Treatment of hepatic encephalopathy by alteration of intestinal flora with *Lactobacillus*, *acedophilus*. *Lancet* 1: 399, 1965
57. Thomson A., and Visek W. J.: Some effects of induction of urease immunity in patients with hepatic insufficiency. *Amer. J. Med.* 35: 804, 1963.
58. Fishbein W. N., Carbone P. P., and Hoshstein H. D.: Acetohydroxamate: bacterial urease inhibitor with therapeutic potential in hyperammonaemic states. *Nature (hondon)* 208: 46, 1965.
59. Aubert L., Arroyo H. et Malavaud A.: Notes Sur le Traitement du coma hépatique par hyperoxie hyperbarique. *Marseille Med.* 104: 357, 1957.
60. Resnick R. H., Ishihara A., Chalmers T. C., Schimmel E. M. and the Boston Interhospital Liver Group: A controlled trial of colon by pass in chronic hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 54: 1.057, 1968.
61. Leading Articles. Liver transplantation. *Lancet* 1: 868, 1969.
62. **Progress in liver disease.** Vol. III. Ed. Popper H. y Schaffner F. Capítulos 17 (management of acute liver damage in man, por V. Hoenig p. 269) y 18 (The management of fulminant hepatic failure, por Ch. Trey y Ch. Davidson, p. 282). Grune y Stratton. New York y Londres, 1970.