

# Hepatite isquémica em Cuidados Intensivos

## Ischaemic hepatitis in an Intensive Care unit

I. Medeiros\*, C. Sousa\*, A. Ramos\*\*, J. Rola\*\*\*, M. J. Serra\*\*\*, E. Silva\*\*\*

### Resumo

A hepatite isquémica é uma complicação clínica e laboratorial, observada em Cuidados Intensivos, associada a situações de hipotensão grave e/ou hipoxemia. Caracteriza-se pela elevação rápida e marcada das aminotransferases séricas, com "pico" nas primeiras 12-24 horas, seguida de normalização, igualmente rápida, geralmente nos 10 dias seguintes.

Os autores estudaram retrospectivamente, numa Unidade de Cuidados Intensivos de nível III, a prevalência, características clínicas e evolução desta entidade, avaliando a sua influência no prognóstico do doente.

Procedeu-se à avaliação dos seguintes parâmetros, no período de 5 dias antes do atingimento do valor máximo das aminotransferases: hemoglobina, ácido láctico, pH sérico e  $paO_2$ .

Registou-se o valor máximo e dia de normalização da alaninoaminotransferase (ALT), aspartatoaminotransferase (AST), desidrogenase láctica (LDH), bilirrubinas, taxa de protrombina e creatinina.

Considerou-se o diagnóstico de hepatite isquémica na presença de elevação da AST ou ALT igual ou superior a 10 vezes o valor de referência.

Num período de 5 anos e 3 meses, preencheram os critérios definidos de hepatite isquémica 40 doentes – prevalência 2,8% (23 do sexo masculino, 17 do sexo feminino, com idade média de 64,9 anos).

A hepatite isquémica surgiu em doentes com Índices de Gravidade (APACHE II e SAPS I) e cargas de trabalho (TISS) elevadas. A hipoxemia e a

hipoperfusão determinaram elevações enzimáticas e, no caso da hipoperfusão, diminuição da taxa de protrombina. Dos parâmetros estudados, a taxa de protrombina foi o único a mostrar relação com a mortalidade.

Palavras chave: hepatite isquémica, enzimologia hepática, lesão isquémia-reperfusão

### Abstract

#### Background

Ischaemic Hepatitis is a clinical syndrome seen in Intensive Care Unit patients, associated with severe hypotension and/or hypoxia. It is defined as an increase, in the first 12-24 hours, in serum aminotransferase activity, at least 10 times above the upper limit of normal, followed by resolution to near normal levels within the first 10 days.

#### Materials and Methods

The authors studied retrospectively, the prevalence and clinical features of this entity, assessing its influence on patient outcome, in a level III Intensive Care Unit.

In the 5 days prior to the peak elevation of aminotransferase activity, the following parameters were studied: - Haemoglobin, lactic acid, pH and  $paO_2$ .

The maximum levels and day of resolution were assessed for the following items: Alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), lactic dehydrogenase (LDH), bilirubin, prothrombin ratio and creatinine.

#### Results and Conclusions

Over a period of 5 years and 3 months, 40 patients with ischaemic hepatitis were identified - prevalence 2,8% - 23 males, 17 females, and mean age 64,9 years.

Ischaemic Hepatitis was associated with high values of both illness severity scoring systems (APACHE II and SAPS I) and therapeutic intervention scoring system (TISS). Both decreased perfusion and hypoxia caused a rapid elevation of aminotransferases and lactic dehydrogenase; the former correlated with a reduced prothrombin ratio.

Prothrombin ratio was the only parameter which correlated with mortality.

Key words: ischaemic hepatitis, hepatic enzymology, ischaemia - re-perfusion damage

### Introdução

A hepatite isquémica, também designada por "fígado isquémico agudo" ou "fígado de choque", é uma complicação clínica e laboratorial observada em Cuidados Inten-

\* Interna do Internato Complementar de Gastroenterologia do Hospital de Santo António dos Capuchos

\*\* Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Hospital do Desterro

\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Medicina Interna do Hospital do Desterro

Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do Hospital do Desterro

Recebido para publicação a 24.01.99

Quadro 1

	Valor Médio (UI/L)	Valor Máximo (UI/L)	Valor Mínimo (UI/L)	Dia do "pico" (média)	Dia da normalização (média)
AST	3462	18500	380	1,5	3,05
ALT	1854	9250	420	1,37	3,4
LDH	6343	25980	501	2,18	-

Cinética enzimática observada na população em estudo

sivos. Caracteriza-se pela elevação rápida e marcada das aminotransferases séricas, com "pico" nas primeiras 12-24 horas, seguida de normalização, igualmente rápida, geralmente nos 10 dias seguintes. Este quadro surge, habitualmente, na sequência de uma situação geradora de hipoperfusão e/ou hipoxemia tecidual<sup>1,2</sup>. A associação de uma cinética enzimática característica, ao comportamento clínico e biológico na ausência de outros agentes hepatotóxicos (vírus, álcool ou fármacos), permite o diagnóstico.

Não existe consenso na definição do valor de elevação das aminotransferases a partir do qual se considera estamos perante um quadro de hepatite isquêmica. A maioria dos autores<sup>1,2,3,4,5,6</sup> considera necessário uma elevação destes enzimas 20 vezes acima do seu valor de referência. Outros autores<sup>7,8</sup> admitem a existência de hepatite isquêmica com elevações 10 vezes superiores ao normal.

Surge com frequência no contexto de insuficiência respiratória e/ou cardíaca, sendo, na maioria dos casos, precipitada por uma disfunção cardíaca aguda, condicionando redução acentuada do débito cardíaco ou hipoperfusão<sup>1,3,9</sup>.

Estão descritos casos de hepatite isquêmica na sequência de diferentes tipos fisiopatológicos de choque<sup>7</sup>, dissecação aórtica<sup>10</sup>, insuficiência cardíaca esquerda<sup>11</sup>, exercício físico extremo<sup>12</sup>, administração de cibenzolina<sup>13</sup> e apneia do sono<sup>14</sup>.

A fisiopatologia da hepatite isquêmica foi estudada por vários autores<sup>9</sup>. Um episódio de baixo débito condiciona redução do fluxo esplâncnico, com conseqüente diminuição da perfusão hepática, arterial e portal, gerando redução do aporte de oxigênio. O sofrimento celular induzido pela hipoxia leva à libertação de enzimas citoplasmáticos, mitocondriais e lisosômicos. A presença de baixo débito cardíaco não é essencial para o desencadear de um episódio de hepatite isquêmica. A estase venosa e a hipoxemia arterial, com a conseqüente hipoxia tecidual, podem *per se* estar na sua origem. Daí a designação de hepatite hipóxica ser preferida por outros autores<sup>5,9</sup>.

Corroborando estes mecanismos fisiopatológicos, surge demonstrado num estudo recente, por Tan et al<sup>15</sup>, em modelo animal, que um período de hipoxia seguido de reoxigenação é tão lesivo para o hepatócito, como um período

de isquemia seguido de reperfusão.

A lesão celular seria mediada pela libertação de xantina-oxidase, geradora de radicais livres de oxigênio citotóxicos. Neste modelo, a libertação de xantina-oxidase apresentou um padrão semelhante ao da libertação de outros enzimas, marcadores de lesão hepática, nomeadamente desidrogenase láctica, alaninoaminotransferase e aspartatoaminotransferase. Da mesma forma, a libertação total de xantina-oxidase e dos enzimas hepáticos foi semelhante, tanto na lesão provocada por isquemia-reperfusão ou por hipoxia-reoxigenação.

A lesão histológica característica é a necrose centrolobular (zona 3), na ausência de infiltrado inflamatório. Os hepatócitos nesta área recebem menos oxigênio e nutrientes, sendo a susceptibilidade à lesão isquêmica maior<sup>6</sup>. A rede de reticulina está preservada na zona necrótica, o que explica a regeneração após a lesão<sup>16</sup>. Estão descritos casos de calcificação hepática difusa como seqüela de quadros de hepatite isquêmica, provavelmente relacionados com lesão da membrana após a agressão isquêmica e subsequente influxo de cálcio para o interior da célula<sup>17</sup>.

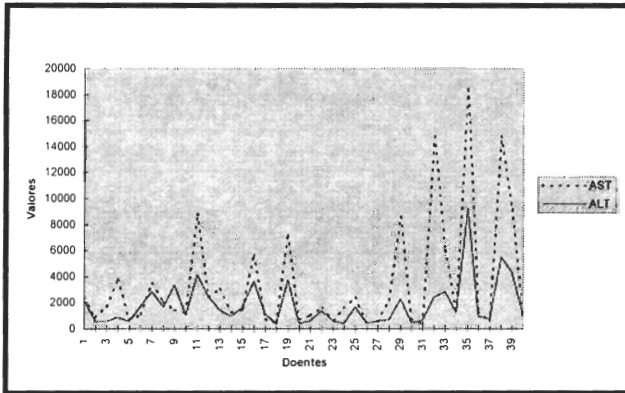
Quando o contexto clínico e a evolução bioquímica são típicas, a confirmação histopatológica – biópsia hepática – não é, regra geral, necessária ao diagnóstico<sup>1,9</sup>.

Parece existir consenso no reconhecimento de que o prognóstico está dependente da doença subjacente, sendo o atingimento hepático reversível na maioria dos casos. É nas situações que cursam com falência hepática, com aparecimento de encefalopatia, que esta pode influenciar desfavoravelmente a evolução clínica<sup>3,7,9</sup>.

## Material e métodos

Foram estudados retrospectivamente 1419 doentes internados numa Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente (UCIP) de nível III (com 20% de doentes cirúrgicos), correspondentes a um período de 5 anos e 3 meses. Incluíram-se doentes com situações clínicas de hipoperfusão e/ou hipoxemia e com elevação das aminotransferases igual ou superior a 10 vezes o valor de referência (AST < 37 UI, ALT < 40 UI).

Figura 1



Distribuição dos valores máximos das aminotransferases

Excluíram-se doentes com patologia hepática prévia, nomeadamente doença hepática crónica e hepatite aguda viral ou tóxica. Não foram incluídos neste estudo doentes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, enfarte do miocárdio recente e neoplasia metastizada.

Procedeu-se à avaliação dos Índices de Gravidade utilizados à data da admissão dos doentes na Unidade (Apache II e SAPS I) e de carga de trabalho (TISS). Estudaram-se, igualmente, os síndromes de admissão mais frequentes e a distribuição dos diagnósticos de saída.

As avaliações incidiram no período de 5 dias antes do atingimento do valor máximo (“pico”) das aminotransferases, para os seguintes parâmetros: hemoglobina<sup>1</sup>, ácido láctico<sup>2</sup>, pH sérico<sup>3</sup> e PaO<sub>2</sub><sup>3</sup>

Registou-se o valor máximo e dia de normalização dos seguintes parâmetros: aminotransferases (AST e ALT)<sup>4</sup>, desidrogenase láctica<sup>4</sup>, bilirrubinas<sup>4</sup>, taxa de protrombina<sup>5</sup> e creatinina<sup>4</sup>.

Em sete doentes completou-se a avaliação com perfil hemodinâmico e de oximetria artério-venosa, com recurso ao cateter de Swan-Ganz.

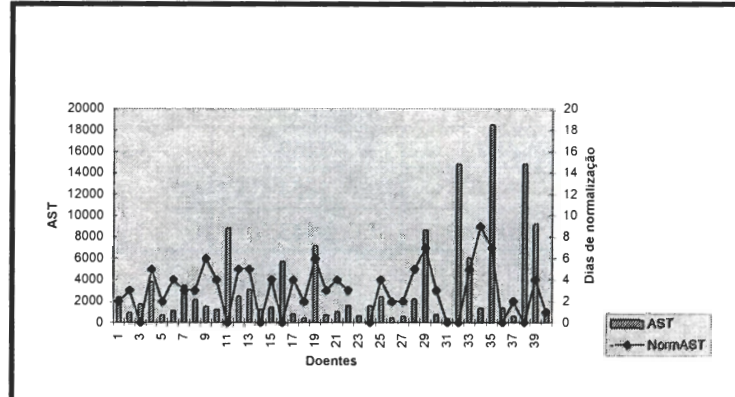
A análise intermédia dos dados foi efectuada utilizando os métodos estatísticos — coeficiente de correlação de Spearman, teste de Mann-Whitney e comparação de proporções. O nível de significância utilizado foi  $\alpha=5\%$ .

- 1— Avaliado por impedanciometria — Aparelho Coulter STKS;
- 2— Avaliado por imunoensaio — Aparelho TDxFLx
- 3— Avaliado por impedanciometria — Aparelho IL 1306
- 4— Avaliado por espectrofotometria — Aparelho Hitachi 917
- 5— Avaliado por nefelometria — Aparelho ACL Futura Plus

## Resultados

Preenchiam os critérios anteriormente definidos de he-

Figura 2



Distribuição dos valores máximos da AST e dia de normalização

patite isquémica 40 doentes, 23 do sexo masculino e 17 do sexo feminino. A idade média observada foi de  $64,9 \pm 12,4$  anos (Max-85, Mín 32). A demora média foi de 11,35 dias (Max-56, Min-1). Os valores médios dos Índices de Gravidade, avaliados nesta população - Apache II e SAPS I - foram de 26,4 e 17,7 respectivamente. A carga de trabalho, avaliada pelo TISS, registou um valor médio de 39,9.

Os síndromes de admissão mais frequentes foram a insuficiência respiratória (54%) e o choque (28%).

Na patogénese da hepatite isquémica destaca-se a associação com o choque em 22 doentes; destes, 59% apresentaram choque cardiogénico, 27% séptico e 14% hipovolémico.

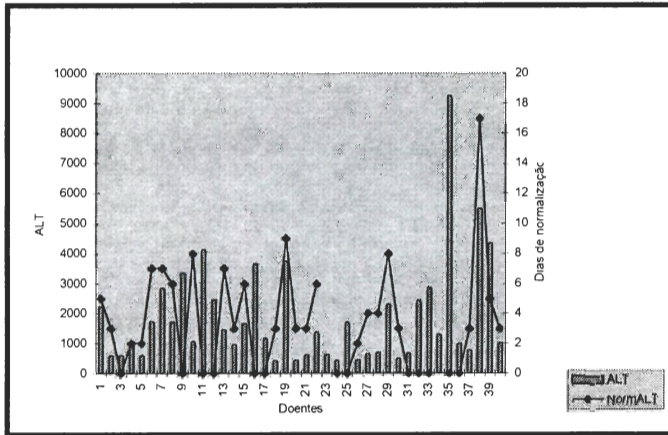
Os principais diagnósticos de saída distribuíram-se da seguinte forma: miocardiopatias dilatadas 28%, doença pulmonar obstrutiva crónica 15%, pneumonia 13%, embolia pulmonar 8%, valvulopatia 5%.

Dos parâmetros avaliados nos 5 dias prévios ao “pico” das aminotransferases salienta-se: ácido láctico (valor de referência 0,67 - 2,47 mmol/l) — o seu valor foi determinado em 31 doentes, encontrando-se elevado em 25 (80,6%) valor médio 7,14 mg/dl (máx 33,16; mín 1,43); observou-se acidemia ( $\text{pH} < 7,35$ ) em 30 doentes (75%), dos quais 16 apresentavam acidose metabólica e 14 acidose respiratória; a hipoxemia foi confirmada previamente ao internamento na maioria dos doentes — 25 doentes (62,5%) apresentavam  $\text{PaO}_2 \leq 60$  mmHg e 32 doentes (80%) vieram a necessitar de ventilação mecânica; anemia ( $\text{Hg} \leq 10$  mg/dl) estava presente em 10 doentes (25%).

Na maioria dos doentes, as aminotransferases encontravam-se marcadamente elevadas, com predomínio para a AST (Quadro 1 e Fig. 1). Os valores mais elevados foram atingidos entre o 1º e 5º dias, com normalização, nos sobreviventes, entre o 2º e 17º dias (Fig. 2 e Fig. 3).

O doseamento da desidrogenase láctica apresentou, igualmente valores muito elevados, obtidos entre o 1º e 17º dias (valores de pico) (Quadro 1 e Fig. 4).

Figura 3



Distribuição dos valores máx. da ALT e dia de normalização

Assistiu-se à redução da taxa de protrombina para valores médios de 33,1% (Máx. 94% - Min. 8%), atingidos entre o 1º e 5º dias (média 1,76 dias) (Fig 5).

A bilirrubina sérica (VR: 0-1 mg/dl) teve o seu valor máximo entre o 1º e 9º dia (média 2,6 dias), com uma média de 4,47 mg/dl (Máx. 34,1 mg/dl - Min 0,6 mg/dl).

A elevação da creatinina sérica (VR 0,5 - 1,1 mg/dl) verificou-se em 87,5% dos doentes – valor médio de 2,9 mg/dl – entre os dias 1 e 10, com normalização, em média, ao 5º dia.

Ao avaliar a evolução destes doentes, constatou-se uma mortalidade na UCIP de 42% (17 doentes). A mortalidade total hospitalar foi de 45% para uma mortalidade previsível nesta população, avaliada pelo Apache II, de 54,4%. Observou-se evolução para hepatite fulminante num caso.

A análise estatística dos resultados permitiu constatar:

1- existência de uma relação inversa significativa ( $p < 0,05$ ) entre os valores da taxa de protrombina e os valores do SAPS I e entre os valores da mesma taxa de protrombina e o TISS. (Fig. 6)

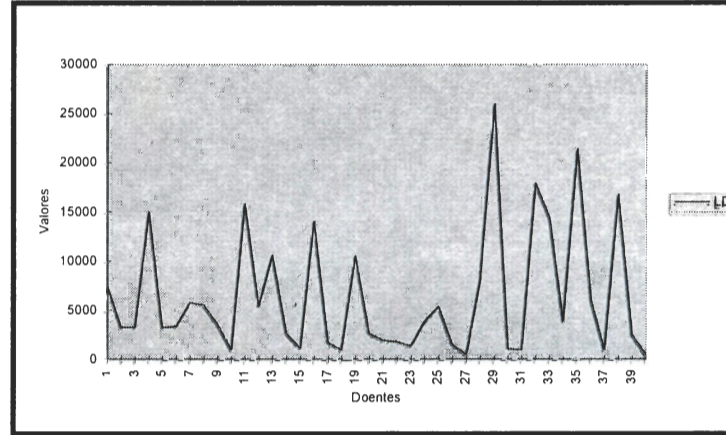
2- existência de uma relação inversa significativa ( $p < 0,05$ ) entre as Aminotransferases (AST e ALT) e a Taxa de Protrombina. (Fig. 7)

3- existência de uma relação inversa significativa ( $p < 0,05$ ) entre a  $PaO_2$  (hipoxemia) e a AST.

4- existência de uma relação directa significativa ( $p < 0,05$ ) entre a acidose láctica e a LDH, existência de uma relação inversa significativa ( $p < 0,05$ ) entre a mesma acidose láctica e a Taxa de Protrombina – (Fig. 8). Não se verificou qualquer correlação significativa ( $p > 0,05$ ) entre os níveis da acidose láctica e os níveis das aminotransferases.

5- nos doentes que apresentaram choque assistiu-se à elevação das Aminotransferases e LDH, mas a dimensão da amostra não permitiu estabelecer diferenças significativas entre o grupo com choque e sem choque ( $p > 0,05$ ).

Figura 4



Valores máximos da LDH

6- a insuficiência renal, avaliada pela elevação da creatinina, correlacionou-se com o aumento das aminotransferases, diminuição da taxa de protrombina e elevação do ácido láctico ( $p < 0,05$ ) (Fig. 9).

7- sendo a hipoxia hepática um factor determinante na patogénese da hepatite isquémica, seria de esperar que doentes com anemia fossem mais susceptíveis a desenvolver esta entidade<sup>8</sup>. Tal não se verificou nos nossos doentes, nos quais a anemia não pareceu condicionar a evolução dos enzimas hepáticos.

8- a mortalidade não apresentou relação significativa com os valores máximos das aminotransferases ou LDH, nem com a demora na sua normalização ( $p > 0,05$ ), mas foi maior nos doentes com taxas de protrombina mais baixas ( $p < 0,05$ ).

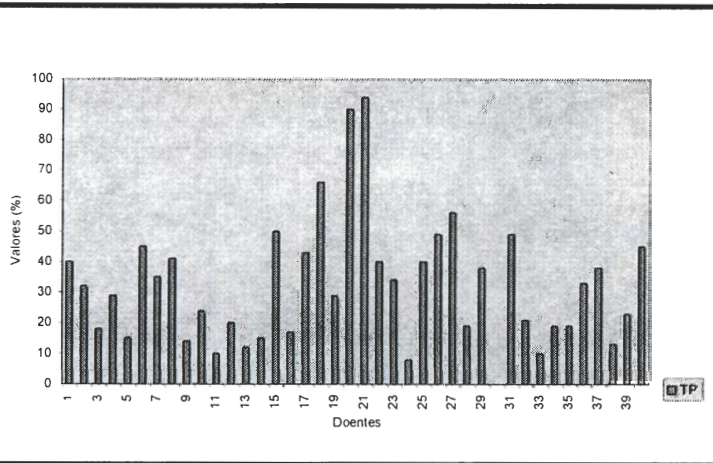
9- os enzimas não apresentaram diferenças entre os doentes sujeitos ou não a ventilação mecânica ( $p > 0,05$ ). Nos doentes com monitorização hemodinâmica a dimensão da amostra não permitiu constatar a existência de uma correlação significativa ( $p > 0,05$ ) entre os parâmetros bioquímicos anteriormente avaliados e o índice cardíaco, índice de trabalho do ventrículo esquerdo, consumo de  $O_2$  ( $VO_2$ ) ou transporte de  $O_2$  ( $DO_2$ ).

## Discussão e conclusões

A hepatite isquémica é uma entidade pouco diagnosticada, apresentando-se com características clínicas, biológicas e histológicas precisas. A sua prevalência não é conhecida. A maioria das séries existentes reportam-se a doentes com patologia cardíaca, sendo a sua incidência em unidades de Cuidados Intensivos Médicas e/ou Coronárias de 1 a 5,4%<sup>4,18</sup>. Num estudo prospectivo efectuado por Henrion et al<sup>5</sup> em doentes internados numa Unidade Coronária, a incidência de hepatite isquémica foi de 2,6%, elevando-se para 22% no subgrupo de doentes com baixo débito cardíaco.

Na nossa população a prevalência de hepatite isquémica foi de 2,8%, correspondendo a doentes com elevados

Figura 5



Valores mínimos da taxa protrombina

Índices de Gravidade, apresentando mais de 75% dos doentes Apache II e SAPS I superior a 20 e 10, respectivamente. A carga de trabalho nestes doentes foi igualmente elevada, observando-se em todos eles TISS elevados (45% dos doentes com TISS  $\geq$  40).

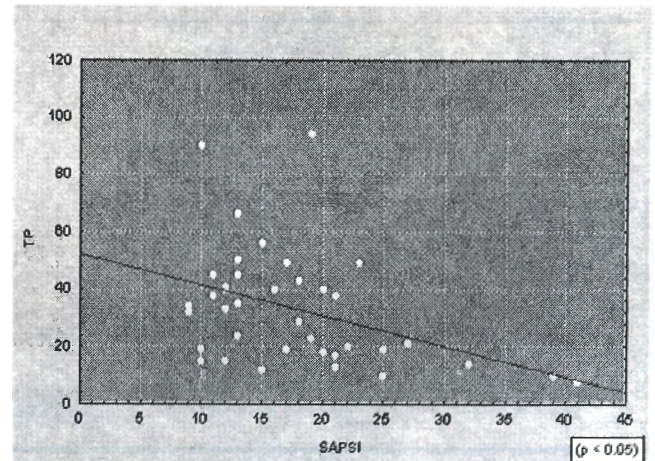
Como descrito habitualmente, a hepatite isquémica encontra-se associada a situações de insuficiência respiratória e choque, observando-se, na população estudada, elevada prevalência de níveis séricos de ácido láctico aumentados, acidemia e hipoxemia. Nos nossos doentes, a associação com o choque foi evidente em 22 deles. Os restantes doentes, ao apresentarem um quadro de hepatite isquémica na ausência de choque, reforçam a importância da hipoxemia arterial na gênese desta entidade. São as alterações metabólicas celulares que advêm da hipoxia celular ou da incapacidade de utilizar substratos metabólicos, como ocorre no choque séptico, que definem o estado de "choque"<sup>2</sup>. No entanto, são cada vez mais valorizados os fenómenos de reoxigenação nos indivíduos sujeitos a períodos de hipoxia. A lesão celular parece ser mediada pela libertação de xantina-oxidase, geradora de radicais livres de oxigénio citotóxicos<sup>15</sup>.

A cinética enzimática observada nos nossos doentes foi semelhante à descrita noutras séries<sup>9</sup>, com "picos" enzimáticos atingidos entre o 1º e 5º dias, seguidos de posterior normalização nos indivíduos sobreviventes. A magnitude da citólise hepática não constitui factor preditivo de mau prognóstico, como o demonstraram Hickman et al<sup>16</sup> e como foi encontrado na nossa série.

A elevação marcada da LDH é um fenómeno mais precoce na hepatite isquémica e parece ser um indicador no diagnóstico diferencial com a hepatite viral<sup>19,20</sup>.

A insuficiência renal aguda acompanhou, frequentemente, a hepatite isquémica, existindo correlação entre os valores de creatinina e os indicadores estudados (aminotransfera-

Figura 6



Correlação do SAPS I com a taxa protrombina

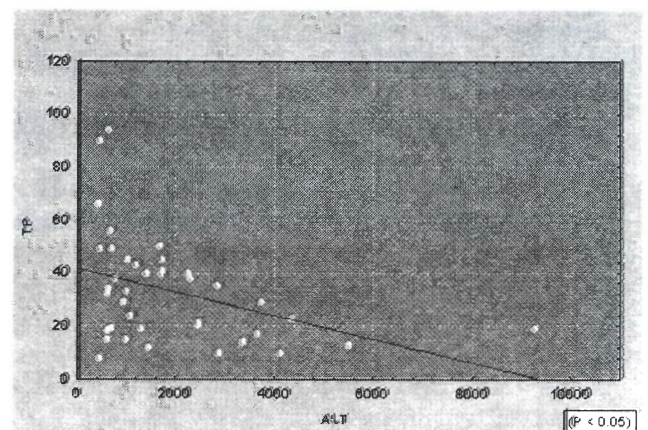
ses, taxa de protrombina, ácido láctico). A sua ocorrência é mais um elemento no diagnóstico diferencial entre hepatite isquémica e hepatite viral, é reversível e reflete a isquémia renal que ocorre em simultâneo com a isquémia hepática<sup>19</sup>.

Na hepatite viral, a elevação da LDH é de menor magnitude, a queda das aminotransferases é mais gradual e efectua-se ao longo de semanas e a insuficiência renal, quando ocorre, é tardia na evolução da doença viral aguda<sup>16</sup>.

A elevação da LDH e a diminuição da taxa de protrombina correlacionaram-se com a presença de acidose láctica, mas o mesmo não se verificou com a elevação das aminotransferases, como se esperaria numa primeira análise. No entanto, observou-se uma relação entre a elevação da AST e o agravamento da hipoxemia.

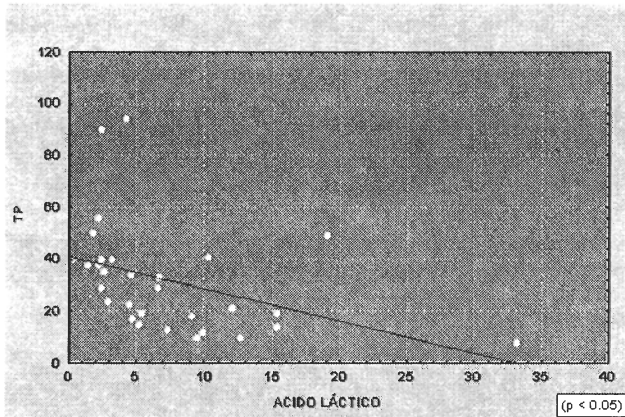
O aumento da AST, traduzindo citólise hepática é um marcador precoce de lesão hepática e surge com uma relação positiva com o factor desencadeante dessa lesão — a

Figura 7



Correlação da ALT com a taxa protrombina

Figura 8



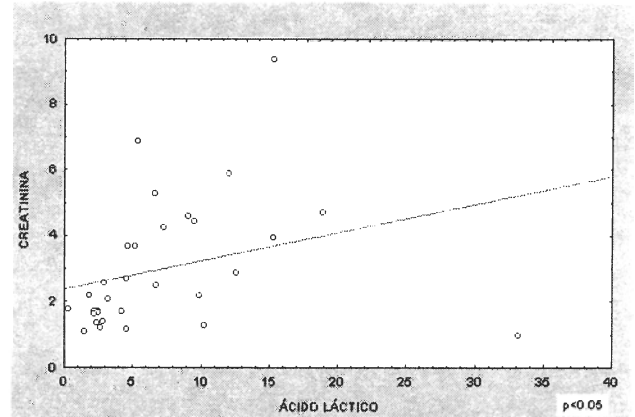
Correlação do ácido láctico com a taxa protrombina

hipoxemia.

A elevação da LDH e a redução da taxa de protrombina, implicando esta última compromisso da função de síntese hepática, são fenómenos mais tardios no evoluir da isquémia hepática, comparativamente à elevação das aminotransferases, donde a relação directa surgir, não com a hipoxemia mas sim com a má perfusão tecidual, manifestada pela acidose láctica.

Na avaliação do prognóstico temos de considerar a mortalidade precoce e tardia. A revisão da literatura mostra séries de pequenas dimensões com mortalidades variáveis. Assim, numa série de 29 doentes<sup>16</sup> foi encontrada uma mortalidade precoce de 59%; noutra de 17 doentes<sup>1</sup> a mortalidade inicial foi de 24% e de 65% aos 6 meses. Numa pequena série de 4 doentes<sup>3</sup>, 2 faleceram; o primeiro quinze dias após alta e o segundo onze meses após alta hospitalar. Noutra série de 45 doentes<sup>9</sup> registou-se uma mortalidade de 42% aos 15 dias, elevando-se para 58% aos 6 meses.

Figura 9



Correlação do ácido láctico com a creatinina

A mortalidade observada nos nossos doentes não foi substancialmente diferente das referidas na literatura, constatando-se uma mortalidade na UCIP de 42%, elevando-se para 45% a mortalidade total hospitalar.

No nosso estudo a taxa de protrombina foi o único parâmetro a mostrar relação com a mortalidade, dado a merecer confirmação em população mais alargada. O mesmo já tinha sido verificado por Henrion et al; estes autores encontraram correlação entre a descida da taxa de protrombina e a mortalidade para valores  $\leq 20\%$ <sup>3,9</sup>.

A evolução para hepatite fulminante não é frequente, embora esteja descrita. Condiciona um agravamento do prognóstico com uma mortalidade de aproximadamente 70%<sup>21</sup>.

### Agradecimentos

Os autores agradecem à Dr<sup>a</sup> Ana Luísa T. Papoila da Silva a análise estatística efectuada.

### Bibliografia

- Gibson PR, Dudley FJ. Ischemic Hepatitis: Clinical Features, diagnosis and prognosis. *Aust NZ J Med* 1984; 14: 822-825.
- Rawson JS, Achord JL. Shock liver. *South Med J* 1985; 78 (12): 1421-1425.
- Cellarier G, Bonal J, Bouchiat C, Talard P, Dussarat GV. Foie ischémique aigu. *Presse Med* 1995; 24 (31): 1418-1420
- Mohacsi P, Meier B. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure. *Journal Hepatology* 1994, 21: 693-695.
- Henrion J, Descamps O, Luwaert R, Schapira M, Parfony A, Heller F. Hypoxic hepatitis in patients with cardiac failure: incidence in a coronary care unit and measurement of hepatic blood flow. *Journal Hepatology* 1994; 21: 696-703.
- Casanova P, Santos RM, Porto A. Hepatite Isquémica na Insuficiência Cardíaca: Estudo retrospectivo de 7 casos. *GE-Jornal Português de Gastroenterologia* 1995; 2: 87-91.
- Carmody TJ, Wergowske GL, Tabesh E. Shock liver. Case report with long term survival. *Am J Med* 1984; 76 (4): 743-744.
- Aloy-Duch A, Mauri-Pont M, Garcia-Restoy E, Llebot-Serna JJ. Hepatitis isquémica: descripción de 11 casos. *Rev Clin Esp.* 1988; 183 (5): 255-258.
- Henrion J, Luwaert R, Colin L, Schmitz A, Schapira M, Heller F R. Hépatite Hypoxique: Étude prospective, clinique et hémodynamique de 45 épisodes. *Gastroenterol Clin Biol* 1990; 14: 836-841
- Leslie BR, Head LH, Scharfenberg JC. Ischemic hepatitis from aortic dissection (letter). *Ann Intern Med* 1989; 15; 110 (6): 495.
- Barcena MR, Dominguez A, Oteo L, Ruiz del Arbol L, Garcia F, Gil L, Pacheco A, Moreno A. Hepatitis isquémica, secundaria a insuficiencia ventricular izquierda. *Rev Esp Enferm Apar Dig* 1982; 62 (1): 39-42.
- Larsen JC, Pedersen NT, Wahlin A. Liver shock and encephalopathy in an amateur runner. *Ugeskr-Laeger* 1984, 147 (1): 23-24.
- Gutknecht J, Larrey D, Ychou M, Fedkovic Y, Janbon C. Ischemic hepatitis grave apres prise de cibenzoline. *Ann Gastroenterol Hepatol Paris* 1991; 27 (6): 269-270.
- Mathurin P, Durand F, Ganne N, Mollo JL, Lebrec D, Degott C, Erlinger S, Benhamou JP, Bernuau J. Ischemic hepatitis due to obstructive sleep apnea. *Gastroenterology* 1995; 109 (5): 1682-1684

15. Sidhartha T., Yoshifumi Y., Ziwei W et al; Hypoxia-reoxygenation is as damaging as ischemia-reperfusion in the rat liver. *Crit Care Med* 1998; 26: 1089-1095.
16. Hickman PE, Potter JM. Mortality associated with ischemic hepatitis. *Aust NZ J Med* 1990; 20:32-34.
17. Shibuya A, Unuma T, Sugimoto T, Yamakado M, Tagawa H, Tagawa K, Tanaka S, Takanashi R. Diffuse Hepatic Calcification as a Sequela to Shock Liver. *Gastroenterology* 1985; 89 (1): 196-201
18. Alvarez J M, Ruiz H S, Estevez J I. Disfunción hepática en el paciente crítico. *Med Intensiva* 1997; 21: 66-73
19. Gitlin N, Serio K. Ischemic Hepatitis: widening Horizons. *Am J Gastroenterol* 1992; 87 (7): 831-836.
20. Cassidy WM, Reynolds TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J-Clin-Gastroenterol* 1994; 19 (2): 118-121
21. Novel O, Henrion J, Bernuau J, Degott C, Rueff B, Benhamou J-P. Fulminant Hepatic Failure due to Transient Circulatory Failure in Patients with Chronic Heart Disease. *Dig Dis Sci* 1980; 25: 49-52