

Niveles de fósforo en suero como marcador pronóstico en el postrasplante de hígado inmediato

Serum phosphorus levels as a prognosis marker in liver transplantation

Margarita María Ortiz, Est,^{1,3} Juan Carlos Restrepo, MD, Esp, MSc, PhD,^{2,3,5,7}
John Jairo Zuleta, MD, Esp, MSc,^{3,8} Isabel Durango, MD,⁴ Sergio Hoyos, Esp, MSc,^{2,3,6,7},
Carlos Guzmán, MD, Esp,^{3,7} Álvaro Mena, MD, Esp,^{3,7} Gonzalo Correa, MD, Esp.^{2,3,5,7}

RESUMEN

Introducción. Los niveles de fósforo se relacionan con el pronóstico en pacientes con falla hepática, hepatectomía, intoxicación por acetaminofén y trasplante hepático (TH).

Objetivo. Describir el comportamiento del fósforo sérico en el postrasplante, en pacientes que recibieron trasplante de hígado (TOH).

Materiales y métodos. Se revisaron las historias de pacientes a quienes se les realizó TOH entre febrero del 2004 y del 2007. Se midieron los valores de fósforo, variables metabólicas y demográficas. Se evaluó la supervivencia de los pacientes.

Resultados. Hay asociación entre los niveles de fósforo en las primeras 72 horas y la supervivencia del injerto y el paciente. Los pacientes y los injertos con niveles de fósforo menores de 2,5 a las 24 horas del postrasplante tuvieron mayor supervivencia al alta.

Discusión. La utilización del fósforo es necesaria en el injerto que ha iniciado una actividad adecuada para la formación de ATP.

Conclusiones. Niveles bajos o normales de fósforo a las 24 horas, se asocian con mayor supervivencia.

Palabras clave

Fósforo, trasplante de hígado.

SUMMARY

Introduction. Phosphorus levels are related to the prognosis in patients with liver failure, hepatectomy, acetaminophen poisoning and liver transplantation (HT).

Objective. The purpose of this study was to describe the behavior of phosphorus serum levels of patients receiving liver transplantation (TOH) in the first 72 hours of the procedure and survival.

Materials and Methods. Phosphorus serum levels were measured, as well as metabolic and demographic variables. We evaluated the survival of the patients.

Results. There is association between phosphorus levels in the first 72 hours and graft survival and patients. Patients with grafts and phosphorus levels under 2.5 to 24 hours after liver transplantation had higher survival at discharge.

Discussion. The use of phosphorus is necessary for the graft which has initiated an activity suitable for the formation of ATP.

Conclusion. Normal or low levels of phosphorus at 24 hours are associated with higher survival of the patients after a TH.

Key Words

Phosphorus, liver transplantation.

¹ Estudiante Medicina. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia

² Profesor Universidad de Antioquia

³ Grupo de Gastrohepatología. Universidad de Antioquia

⁴ Residente Medicina Interna. Universidad Pontificia Bolivariana

⁵ Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁶ Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia

⁷ Unidad de hepatología y trasplante de Hígado. Hospital Pablo Tobón Uribe

⁸ Unidad de Epidemiología. Hospital Pablo Tobón Uribe

Fecha recibido: 12-08-08/ Fecha aceptado: 29-01-09

INTRODUCCIÓN

La enfermedad hepática terminal es una enfermedad con implicaciones clínicas importantes para la calidad de vida del paciente, presenta alta morbimortalidad y cuando solo se realiza tratamiento médico se asocia a un pronóstico pobre. El trasplante hepático (TH) produce una mejoría significativa en la supervivencia de este grupo de pacientes y actualmente es la terapia de elección en aquellos que cumplan criterios para su realización. Los avances en inmunobiología y en las técnicas quirúrgicas han contribuido al incremento en el éxito de este procedimiento y lo han convertido en la única posibilidad terapéutica que garantiza la vida de pacientes con enfermedades hepáticas progresivamente mortales.

El número de pacientes que requieren TH se ha incrementado exponencialmente y paralelo a él ha aumentado el interés de muchos autores por identificar los factores predictores de los resultados. Se ha descrito que los niveles de fósforo se relacionan con el pronóstico en pacientes con falla hepática fulminante (FHF), hepatectomía para el tratamiento de tumores hepáticos, intoxicación por acetaminofén y TH con donante vivo relacionado.

Después de una resección hepática, se observa una disminución aguda en los niveles de fosfatos en todos los pacientes. Esta reducción usualmente es pronunciada pero transitoria, con un promedio de un 55% menos del valor preoperatorio, el nadir ocurre 2 ó 3 días después de la cirugía. Se cree que la hipofosfatemia puede ser el resultado de la regeneración hepática y no se ve después de otras cirugías abdominales de similar magnitud tales como gastrectomía radical y la pancreatectomía, lo que demuestra que este fenómeno está asociado con la resección hepática (1). La hipofosfatemia también se ve en donantes vivos de TH (2).

Los estudios después de resección hepática en humanos y animales han mostrado que la regeneración se da por la proliferación de todas las células hepáticas existentes, incluyendo hepatocitos, células del epitelio biliar, células endoteliales fenestradas, células de Kupffer, y células de ITO (3). El hepatocito es el primero en proliferar, el primer pico de síntesis

de ADN se presenta en las primeras 24 horas y un pequeño pico entre 36 y 48 horas. Se ha visto que el hepatocito provee el estímulo mitótico llevando a la proliferación de otras células que entran en la síntesis de ADN, 48 horas más tarde (4).

Es de esperar que la hiperfosfatemia se produzca en la insuficiencia hepática aguda a pesar de que no ha sido ampliamente reportada en otros trabajos. Dawson describe en su estudio, que la hepatotoxicidad inducida por el acetaminofén en humanos puede ir acompañada de hiperfosfatemia o hipofosfatemia (5-7). La hiperfosfatemia temprana se considera exclusiva de los pacientes que no sobreviven y se correlaciona con la disfunción renal y la presencia de acidosis. Por el contrario, la hipofosfatemia es una característica común de los sobrevivientes, independientemente de la disfunción renal o acidosis. A pesar de que la hiperfosfatemia en la insuficiencia hepática aguda es fácil de entender, la razón de esta en los sobrevivientes es algo más difícil de dilucidar. Se ha propuesto como un posible mecanismo el aumento de la pérdida renal de fosfato debido a una reducción del umbral renal de la reabsorción tubular de fósforo. El pronóstico favorable asociado a la hipofosfatemia no implica que esta sea benéfica por sí misma. El fósforo es un componente principal del metabolismo tisular y su ausencia puede causar una variedad de síntomas que afectan muchos órganos. Las consecuencias de una hipofosfatemia severa incluyen debilidad muscular, que puede llevar a insuficiencia respiratoria, y disfunción eritrocitaria y del sistema nervioso central (8-10).

Así, el fósforo sérico se debe monitorizar y se debe corregir la hipofosfatemia, no solo para evitar las consecuencias de la hipofosfatemia severa sino también para favorecer la regeneración hepática. La relación entre regeneración hepática e hipofosfatemia lleva a postular que el paciente con TH que tiene niveles bajos de fósforo, presenta un incremento en el consumo de este, por la rápida síntesis de ATP hepático como consecuencia de un alto porcentaje de regeneración. Así, la hipofosfatemia podría identificar un grupo de pacientes con masa hepática funcional suficiente. Este fenómeno se desarrolla el tercer día

postoperatorio, cuando la regeneración hepática es más activa (11, 12).

El objetivo de este estudio es describir el comportamiento del fósforo sérico de los pacientes que recibieron trasplante ortotópico de hígado (TOH) en las primeras 72 horas luego del procedimiento y su relación con la supervivencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de los 109 pacientes que pertenecen al grupo de seguimiento de trasplantados de hígado del Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU). Este es un hospital de nivel III-IV de complejidad de atención, situado en la ciudad de Medellín, capital del departamento de Antioquia - Colombia, donde la Unidad de Hepatología Clínica de la Universidad de Antioquia desarrolla el programa de trasplante de hígado.

Se incluyeron todos los pacientes que recibieron TOH en el periodo comprendido entre febrero de 2004 y febrero de 2007. Se retrasplantaron únicamente 2 pacientes durante el lapso de tiempo asignado para evaluar la evolución; en ambas ocasiones la causa de la reintervención fue trombosis arterial. Se definieron los valores de referencia para el fósforo en suero en adultos 2,5-5 mg/dl (0,81-1,62 mmol/l), considerándose hipofosfatemia valores por debajo de 2,5 mg/dl e hiperfosfatemia valores por encima de 5 mg/dl. La recolección de datos se llevó a cabo mediante la revisión de historias clínicas de la base de datos del grupo de TH; se tomaron los datos demográficos de cada paciente entre los que se resaltan sexo y edad, se obtuvo la clasificación CHILD (13, 14) y MELD (15, 16) definida anteriormente, únicamente para los pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática de diversas causas que requirieron TOH. Basados en los análisis de mortalidad se determinó que los primeros 7 días postrasplante son los más críticos para la evolución de los pacientes y basados en esto se dividió la población en dos grupos así: el grupo 1, los pacientes vivos al séptimo día postrasplante y el grupo 2, los pacientes que fallecieron durante estos primeros 7 días. Se midieron las concentraciones sanguíneas de

fósforo y creatinina a las horas cero, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta y seis y del día segundo al séptimo, diariamente. El fósforo se corrigió en los pacientes que presentaron valores por debajo de 1 mg/dl según el protocolo de UCI del Hospital. Para el resto de los pacientes, la evolución reportada obedece al progreso natural del fósforo en el postoperatorio.

Análisis estadístico

Se evaluó la distribución de los valores de las variables cuantitativas mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov; las que tuvieron distribución normal se presentan con medias y desviación estándar y las otras con mediana y percentiles 25 y 75. Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencia absoluta y proporción. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 15.

RESULTADOS

Se analizaron 109 historias clínicas de pacientes que recibieron TOH con donante cadavérico por las indicaciones reportadas en la tabla 1. La edad promedio al momento del trasplante fue de 51,1 años, 35 pacientes eran mujeres (31,2%) y 77 hombres (68,8%). Hubo 21 muertes en el grupo de 109 pacientes, 12 fallecieron en los primeros 7 días, uno entre los 7 y los 14 días y otro más entre los 14 y 21 días. Para 97 pacientes era pertinente medir el puntaje para la clasificación CHILd, y se encontraron 10 pacientes en la clasificación A, 37 en la B y 50 en la clasificación C. Para el resto de los días se encontraron unos datos perdidos de tomas que no fueron realizadas a los pacientes que permanecían vivos.

Las medias de los valores de fósforo para cada tiempo se pueden comparar mirando la figura 1, donde los valores se encuentran discriminados según los 2 grupos, que corresponden al estado vital al día 7. Los niveles de fósforo en suero fueron notablemente diferentes para los dos grupos a la hora 24 (figura 2).

En la tabla 2 se muestran, para cada grupo, el número de pacientes y su respectivo porcentaje para los valores de fósforo en sus rangos considerados como hipofosfatemia, valores normales e hiperfos-

fatemia. En el grupo de mortalidad ningún paciente tuvo valores de fósforo en el rango de hipofosfatemia después de la hora cero del trasplante y solo 2 tuvieron fósforo en rangos normales, el resto de los no sobrevivientes siempre tuvieron valores considerados como hiperfosfatemia. La gran mayoría de los pacientes del grupo de los sobrevivientes tuvieron valores de fósforo dentro de límites considerados como normales. Sin embargo, hubo un número no despreciable de pacientes que tuvo valores superiores a 5 mg/dl, así como otros que registraron valores por debajo de 2,5mg/dl.

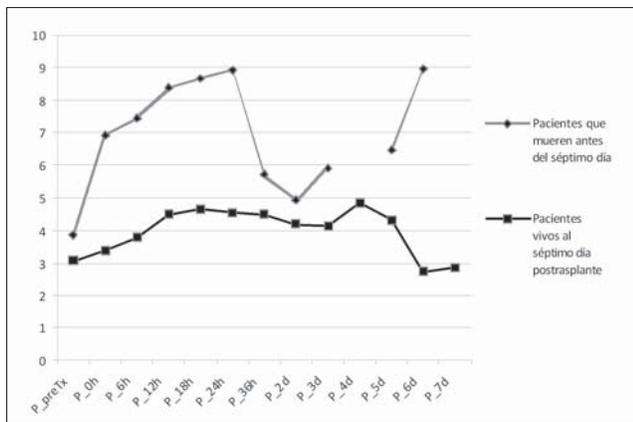


Figura 1. Evolución temporal de los niveles de fósforo en suero discriminado según el estado vital a los 7 días.

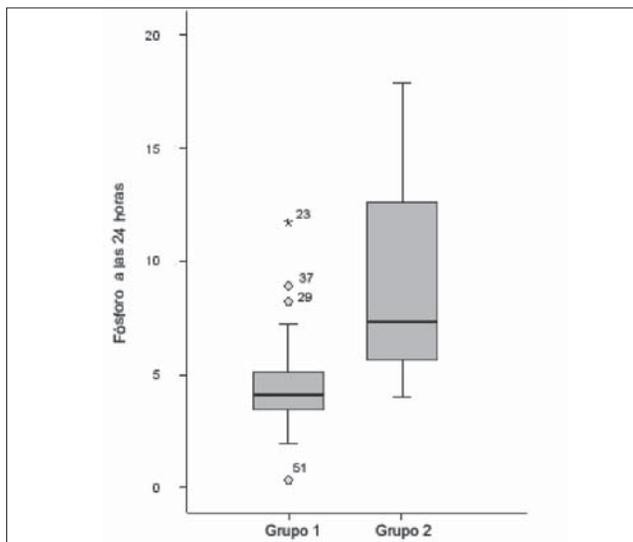


Figura 2. Comparación de los niveles de fósforo en suero de los dos grupos de pacientes a la hora 24. Grupo 1: Pacientes vivos al día séptimo postrasplante. Grupo 2: Pacientes que fallecieron en los primeros siete días postrasplante.

Tabla 1. Descripción de los pacientes con TH en quienes se evaluaron los niveles de fósforo en suero en el postrasplante de hígado inmediato.

Sexo	Grupo 1 ^a	Grupo 2 ^b	Total			
	No. (%)	No. (%)	No. (%)			
Mujeres	29 (29,6)	6 (46,2)	35 (31,5)			
Hombres	69 (70,4)	7 (53,8)	76 (68,5)			
Total	98 (100)	13 (100)	111 (100)			
Enfermedad						
FHF ^c	5 (5,1)	2 (15,4)	7 (6,3)			
Cirrosis no biliar	68 (69,4)	10 (76,9)	78 (70,3)			
Cirrosis no biliar y CHC ^d	2 (2)	0 (0)	2 (1,8)			
Colestasis crónica	10 (10,2)	0 (0)	10 (9)			
Tumor hepático en hígado sano	1 (1,0)	0 (0)	1 (0,9)			
Retrasplante	8 (8,2)	1 (7,7)	9 (8,1)			
Total	98 (100)	13 (100)	111 (100)			
Percentiles						
Edad	25	50	75	25	50	75
Child Score	42,75	53,50	61,25	41,5	57,00	65,00
Meld	7,75	10,00	11,00	7,50	10,00	12,00
Días hospitalización	13,00	17,00	22,00	19,25	21,50	24,00
Días UCI	8,00	12,00	16,00	00	1,00	1,00
	2,00	2,00	4,00	00	1,00	1,00

^a Pacientes vivos al día séptimo postrasplante; ^b Pacientes que fallecieron en los primeros siete días postrasplante; ^c FHF: Falla hepática fulminante; ^d Carcinoma hepatocelular.

DISCUSIÓN

Una importante observación en nuestro estudio es que los pacientes con niveles de fósforo menores de 2,5, a las 24 horas del postrasplante, tienen una mayor supervivencia al momento del alta. Esto podría ser explicado por el consumo de fósforo en el injerto que ha iniciado una actividad adecuada para la formación de ATP, para suplir el gasto energético. Cuando existe disfunción hepática, los niveles de fósforo permanecen elevados como reflejo de la insuficiente regeneración que ocurre en el injerto. Normalmente, durante la regeneración hay un flujo hepático de fósforo para el metabolismo energético al igual que un movimiento del fósforo al músculo esquelético inducido por las hormonas relacionadas con el estrés (insulina, glucagón) y la citoquinas endógenas (Ej.: Factor de necrosis tumoral, interleuquina 1 y 6) (2, 17).

Tabla 2. Número de pacientes distribuidos en grupos, reunidos según valores de fósforo en columnas de hipofosfatemia (valores <2,5mg/dl), hiperfosfatemia (valores > 5) y valores considerados de referencia entre 2,5-5mg/dl.

Hora	Valores							
	<2,5 mg/dl n(%)		2,5-5 mg/dl n(%)		> 5 mg/dl n(%)		Totales n	
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 1	Grupo 2
Toma pre TOH	10 (20)	2 (22,2)	40 (80)	6 (66,6)	0 (0)	1 (11,1)	50	9
Hora cero	24 (22,2)	0 (0)	56 (62,2)	1 (14,28)	10 (11,1)	6 (85,71)	90	7
Hora 6	16 (18,18)	0 (0)	59 (67,04)	0 (0)	15 (17,04)	5 (100)	88	5
Hora 12	5 (5,6)	0 (0)	56 (62,92)	0 (0)	28 (31,46)	5 (100)	89	5
Hora 18	5 (5,6)	0 (0)	49 (55,05)	0 (0)	35 (39,32)	3 (100)	89	3
Hora 24	5 (5,81)	0 (0)	48 (55,81)	1 (33,3)	33 (38,37)	2 (66,66)	86	3
Hora 36	5 (6,25)	0 (0)	48 (60)	1 (50)	27 (33,75)	1 (50)	80	2
Hora 48	8 (10,38)	0 (0)	47 (61,03)	1 (0)	22 (28,57)	0 (0)	77	1
Hora 72	3 (5,17)	0 (0)	42 (72,41)	0 (0)	13 (22,41)	1 (100)	58	1

Lars describe en su estudio, que la hiperfosfatemia puede ser una característica de la falla hepática inducida por la intoxicación con acetaminofén y que una hiperfosfatemia temprana se asocia con un mal pronóstico. En su estudio, los pacientes que se recuperaron espontáneamente de una hepatotoxicidad severa, presentaron hipofosfatemia, y en los pacientes con hiperfosfatemia siempre se encontró disfunción renal (18). Algunos factores predisponentes para desarrollar hiperfosfatemia incluyen: necrosis de tejido, disfunción renal y acidosis, que son también características comunes de la falla hepática aguda (19, 20). Los pacientes con lesiones hepáticas graves pueden no tener suficiente reserva de hepatocitos para efectos de una regeneración efectiva, y, por lo tanto, no consumen fósforo para la formación de ATP (21). En enfermedades agudas de similar gravedad, como rabdomiólisis, septicemia, insuficiencia pulmonar usualmente se encuentran niveles elevados de fósforo en suero (10, 19). La hipofosfatemia por sí sola no se comporta como un factor protector y se han descrito graves desenlaces debido a esta, como insuficiencia respiratoria producto de una debilidad muscular, disfunciones sistémicas en eritrocitos y sistema nervioso central (8, 9). Ángeles Baquerizo demuestra, en un

estudio realizado en el año 2003, que la concentración de fósforo sérico es un importante factor predictivo en pacientes con falla hepática aguda (22). Sus pacientes tuvieron un mejor desenlace en presencia de hipofosfatemia. Cabe la hipótesis de que esto está relacionado con la demanda metabólica y sintética de un hígado con capacidad de regeneración. Por el contrario, un alto nivel de fósforo en suero se asoció con un mal pronóstico y sugiere necrosis masiva de hepatocitos y la falta de regeneración por parte del hígado. La hipofosfatemia predice el potencial de la recuperación del hígado. En contraste, la hiperfosfatemia sugiere la no recuperación y necesidad de un trasplante del órgano, en estos casos. Sus resultados, al igual que los nuestros, muestran que la hipofosfatemia que no amenaza la vida se asocia con buen pronóstico en la falla hepática aguda, mientras que la hiperfosfatemia predice una pobre recuperación y posible muerte. Y dice que podría estar relacionado con la demanda metabólica y sintética de la regeneración hepática y la rápida división de las células del hígado (22).

En estudios animales, se identificaron varios procesos de consumo de fósforo durante la regeneración hepática después de hepatectomía parcial. La actividad mitótica máxima observada 48 horas después de

la hepatectomía parcial es precedida por una rápida formación de adenosin trifosfato y creatinin fosfato a partir del fósforo intracelular (23). Las ratas con trasplante hepático tienen una reducción significativa en ATP y adenosine trifosfato (ADP) que se demostró por medio de resonancia magnética nuclear, con un nadir de 72 horas después de la cirugía. Este fenómeno lo puede causar el rápido consumo de ATP debido a la regeneración hepática activa, como se documentó recientemente en humanos, después de hepatectomía parcial (12).

La fosforilación proteica es el mecanismo regulador principal de la proliferación celular y regeneración del hepatocito de las ratas, la hiperfosforilación de la proteína nuclear se demuestra 3 horas después de la hepatectomía parcial, mostrando que la toma hepática de fósforo y la actividad mitótica del hepatocito aumenta más de 100 veces dentro de las primeras 24 horas de la resección hepática en ratas (24), presentándose así unos niveles bajos de fósforo, por su transporte al espacio intracelular, para efectos de la regeneración.

Por la rapidez de este proceso en el hígado, las demandas metabólicas durante los primeros días de la regeneración hepática incrementan el adenosin trifosfato (ATP) producto de una rápida división de las células hepáticas (11, 12). Así, una cantidad significativa de fósforo sérico podría ser necesaria para suplir las demandas metabólicas. Con la transferencia de fósforo al interior del compartimiento intracelular puede ocurrir una hipofosfatemia severa y este fenómeno está siendo bien documentado en resecciones hepáticas mayores. Se debe realizar un estudio en donde se analicen otras variables, para determinar si otras sustancias tienen también relación con el mal pronóstico de los pacientes. En nuestro estudio, por ser retrospectivo, había algunas medidas de fósforo que no estaban registradas para los pacientes y que era imposible recuperar, esto nos arrojó datos perdidos que se ven claramente en el resultado de la figura de comparación de los dos grupos. Solo se evaluaron las variables fósforo y creatinina; hay que seguir investigando para determinar si existen otros parámetros que se midan por medio de una prueba de laboratorio tales como

calcio o pH, que puedan estar relacionados o que se puedan comportar como marcadores pronóstico. Los estudios publicados sobre el tema tienen fuerte evidencia sobre la relación que existe entre la hipofosfatemia prequirúrgica, y una mayor morbimortalidad, en pacientes a los que se les practica hepatectomías y se describe la evolución clínica y los niveles de fósforo en pacientes con falla hepática fulminante o intoxicación por acetaminofén, haciendo siempre énfasis sobre el proceso de regeneración hepática que ha sido el más estudiado; el registro del fósforo y la descripción de su aumento relacionado con un peor pronóstico en el postrasplante de hígado inmediato, no había sido descrito. Un sesgo que se pudo haber presentado en nuestra investigación es que el número de pacientes que no sobrevivieron es reducido. En conclusión, en nuestro estudio, la presencia de niveles elevados de fósforo en suero se asoció con un mal pronóstico en el postrasplante de hígado inmediato. Niveles bajos o normales de fósforo a las 24 horas, se asocian con supervivencia del injerto y del paciente después de un TOH.

Agradecimientos

Agradecemos al equipo humano del grupo de Trasplante hepático de la Universidad de Antioquia y el Hospital Pablo Tobón Uribe.

Declaración de conflictos de interés

Los autores manifestamos que no existe conflicto de intereses que puedan afectar los resultados de esta investigación.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para este trabajo.

REFERENCIAS

1. George R, Shiu MH. Hypophosphatemia after major hepatic resection. *Surgery* 1992; 111(3): 281-6.
2. James J. Pomposelli, Elizabeth A. Pomfret, David L. Burns, Ann Lally, Andrea Sorcini, Fredric D. Gordon, et

- al. Life-threatening hypophosphatemia after right hepatic lobectomy for live donor adult liver transplantation. *Liver Transplantation* 2001; 7(7): 637-642.
3. Nelson Fausto. Liver regeneration. *J Hepatol* 2000; 32(suppl 1): 19-31.
 4. George K Michalopoulos, Marie C de Frances. Liver Regeneration. *Science* 1997; 276: 60-66.
 5. Dawson DJ, Babbs C, Warnes TW, Neary RH. Hypophosphatemia in acute liver failure. *Br Med J* 1987; 295: 1312-1313.
 6. Jones AF, Harvey JM, Vale JA. Hypophosphatemia and phosphaturia in paracetamol poisoning. *Lancet* 1989; 2: 608-609.
 7. Florkowski CM, Jones AF, Guy JM, Husband DJ, Stevens J. Retinol binding proteinuria and phosphaturia: markers of paracetamol-induced nephropathy. *Ann Clin Biochem* 1994; 31: 331-34.
 8. Knochel JP. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med* 1997; 137: 203-20.
 9. Knochel JP. The clinical status of hypophosphatemia: an update. *N Engl J Med* 1985; 313: 447-49.
 10. Knochel JP. Does hypophosphatemia play a role in acute liver failure? *Hepatology* 1989; 9: 504-5 .
 11. Darren V Mann, Wynnie WM. L Am, N.M Agnus Hjelm, Nina MC, David KW Eung, Constantine Metreweli, et al. Human liver regeneration: Hepatic energy economy is less efficient when the organ is diseased. *Hepatology* 2001; 34: 557-565.
 12. Mann Darren V, Lam Wynnie W M, Hjelm N Magnus, So Nina MC, Yeung David KW, Metreweli Constantine, et al. Metabolic control patterns in acute phase and regenerating human liver determined in vivo by 31-phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Surg* 2002; 235: 408-16.
 13. Child III CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child III CG, ed. *The Liver and Portal Hypertension*. Philadelphia: WB Saunders 1964. p. 50-64.
 14. Harold O. Conn. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology* 1981; 1: 673-676.
 15. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31: 864-871.
 16. Patrick S. Kamath, Russell H. Wiesner, Michael Malinchoc, Walter Kremers, Terry M. Therneau², Catherine L. Kosberg et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2000; 33: 464-70.
 17. Kotani George, Usami Makoto, Kasahara Hiroshi, Saitoh Yoichi. The relationship of IL-6 to hormonal mediators, fuel utilization, and systemic hyper metabolism after surgical trauma. *Kobe J Med Sci* 1996; 42: 187-205.
 18. Lars E. Schmidt and Kim Dalhoff. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002; 36: 659-665.
 19. Prough DS. Physiologic acid-base and electrolyte changes in acute and chronic renal failure patients. *Anesthesiol Clin N Am* 2000; 18: 809-833, ix.
 20. Bevington A, Brough D, Baker FE, Hattersley J, Walls J. Metabolic acidosis is a potent stimulus for cellular inorganic phosphate generation in uraemia. *Clin Sci* 1995; 88: 405-12.
 21. Phillip Y. Chung, Michael D. Sitrin, and Helen S. Te. Serum phosphorus levels predict clinical outcome in fulminant hepatic failure. *Liver Transplantation* 2003; 9(3): 248-253.
 22. Angeles Baquerizo, Dean Anselmo, Christopher Shackleton, Teng-Wei Chen, Carlos Cao, Michael Weaver, et al. Phosphorus as an early predictive factor in patients with acute liver failure. *Transplantation* 2003; 75(12): 2007-14.
 23. Lai HS, Chen WJ, Chen KM. Alterations of high-energy phosphate, serum energy substrate and their metabolites after partial hepatectomy in rats. *J Formos Med Assoc* 1991; 90: 621-5.
 24. Mazzoni M, Carini C, Matteucci A, Martelli AM, Bertagnolo V, Previati M, Rana R, et al. Increased phosphorylation of nuclear substrates for rat brain protein kinase C in regenerating rat liver nuclei. *Cell Signal* 1992; 4: 313-9.