



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO.

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ".

"CAUSAS DE HEPATITIS FULMINANTES EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS DE LOS HOSPITALES "DR. MANUEL GEA
GONZALEZ" E INFANTIL DE MÉXICO "DR. FEDERICO
GÓMEZ". EN EL PERIODO DE 1986-2007"

TESIS PROFESIONAL
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
SUBESPECIALIDAD EN

ANATOMÍA PATOLÓGICA.

PRESENTA:
DR. RICARDO ALONSO CANO.

DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ.

COORDINADOR DE TESIS:
DR. PEDRO VALENCIA MAYORAL.

2008





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la División de Estudios de Postgrado e Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección de Dra. Sara Parraguirre Martínez y Dr. Pedro Valencia Mayoral

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
Creación N° de
Protocolo
SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION

Este trabajo de Tesis con No. PROT-01-31-2008 presentado por el alumno RICARDO ALONSO CANO se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis DRA SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ, y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. Maria de Lourdes Suárez Roa y por con fecha del 23 de diciembre del 2008 para su impresión final.

División de Investigación Clínica
Dra. Maria de Lourdes Suárez Roa

Tutor principal
DRA SARA PARRAGUIRRE MARTÍNEZ

Autorizaciones

**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

Dr. Alfonso Galván Montaño

Dirección de Investigación

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

**SUBDIRECCION
DE INVESTIGACION**

Dr. Octavio Sierra Martínez

Dirección de Enseñanza

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



Dra. Sara Parraguirre Martínez

Jefe de División de Anatomía Patológica y Asesor de Tesis

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

A large, stylized handwritten signature in black ink, appearing to read "Sara Parraguirre", written over a horizontal line.

INDICE

Glosario	6
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción	12
2. Antecedentes	13
3. Justificación	41
4. Objetivos	42
6. Material y Métodos	43
6.1. Tipo de estudio	
6.2. Ubicación temporal y espacial	
6.3. Criterios de selección de la muestra	
6.4. Variables	
6.5. Tamaño de la muestra	
6.6. Análisis estadístico	
6.7. Descripción operativa del estudio	
7. Resultados	45
8. Discusión	46
9. Conclusiones	47
10. Perspectivas	48
11. Bibliografía	49

GLOSARIO

Anamnesis .-

Es el término médico empleado en los conocimientos y habilidades de la Semiología clínica, para referirse a la información proporcionada por el propio paciente al médico durante una entrevista clínica, con el fin de incorporar dicha información en la historia clínica.

La anamnesis es la reunión de datos subjetivos, relativos a un paciente, que comprenden antecedentes familiares y personales, experiencias y, en particular, recuerdos, que se usan para analizar su situación clínica.

Además de la anamnesis, el médico puede recabar información mediante otros métodos, como la exploración física o Examen Físico, y análisis clínicos

Citocromo .-

Son proteínas de color oscuro que desempeñan una función vital en el transporte de energía química en todas las células vivas. Las células animales obtienen la energía de los alimentos mediante un proceso llamado respiración aerobia; las plantas capturan la energía de la luz solar por medio de la fotosíntesis. Los citocromos intervienen en los dos procesos.

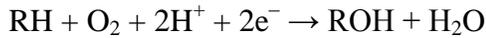
Tienen un anillo nitrogenado llamado porfirina que encierra un átomo metálico (de hierro o cobre, por ejemplo). El átomo metálico es el que da al citocromo el color oscuro característico. Hay tres grandes tipos de citocromos llamados a, b y c.

- Citocromo a, contiene cobre.
- Citocromos b y c, contienen hierro

Citocromo P450 (abreviado CYP y P450).-

Es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas encontradas en bacterias, archaea y eucariotas.¹ Las proteínas del citocromo P450 usan un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas. Por lo general forman parte de cadenas de transferencia de electrones con multicomponentes, denominadas sistemas contenedoras de P450. La reacción más común catalizada por el citocromo P450 es una reacción monooxigenasa, es decir, la

inserción de un átomo de oxígeno molecular (O₂) en un sustrato orgánico (RH) a la vez que el otro átomo de oxígeno es reducido a agua:



Glutation.-

Es un tripéptido constituido por tres aminoácidos: glicina, cisteína y ácido glutámico. Es 2-amino-5-[[2-[(carboximetil)amino]-1-(mercaptometil)-2-oxoetil]amino]-5-ácido oxopentanoico, una γ -glutamilcisteinilglicina

Es un antioxidante intracelular para lo cual usa el grupo tiol de la cisteína como agente reductor. Actúa reduciendo especies reactivas del oxígeno como peróxido de H gracias a la enzima glutatión peroxidasa la cual cataliza la siguiente reacción:



CMV.- Virus de citomegalovirus

Criptogénicas.

De origen desconocido

FHF.- Falla Hepática Fulminante

Idiopáticas.-

Significa *de irrupción espontánea o de causa oscura o desconocida*. La combinación de raíces del griego significa "una enfermedad de etiología desconocida."

linfocitosis.-

Trastorno poco frecuente en el cual los histiocitos y los linfocitos (tipos de glóbulos blancos) se acumulan en los órganos, como en la piel, el bazo y el hígado, y destruyen las otras células sanguíneas. La linfocitosis hemofagocítica puede ser heredada o causada por ciertas afecciones y enfermedades, como infecciones, inmunodeficiencia (incapacidad del cuerpo para luchar contra las infecciones) y cáncer. También se llama LHH.

Inmunohistoquímica.-

Se basa en la utilización de un anticuerpo específico, previamente marcado mediante un enlace químico con una enzima que puede transformar un sustrato en visible, sin afectar la capacidad del anticuerpo para formar un complejo con el antígeno. El complejo antígeno anticuerpo, mediante la utilización de alguna de las técnicas específicas (peroxidasa antiperoxidas, fluoresceína, etc) permite ser localizado e identificado dentro de la muestra a estudiar (tejidos).

PCR.-

La reacción en cadena de la polimerasa, conocida como PCR por sus siglas en inglés (*Polymerase Chain Reaction*), es una técnica de biología molecular descrita en 1986 por Kary Mullis,¹ cuyo objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde.

Esta técnica sirve para amplificar un fragmento de ADN; su utilidad es que, tras la amplificación, resulta mucho más fácil identificar con una muy alta probabilidad virus o bacterias causante de una enfermedad, identificar personas (cadáveres) o hacer investigación científica sobre el ADN amplificado. Estos usos derivados de la amplificación han hecho que se convierta en una técnica muy extendida, con el consiguiente abaratamiento del equipo necesario para llevarla a cabo.

Prevalencia.-

Es el número total de los individuos que presentan un atributo o enfermedad en un momento o durante un periodo dividido por la población en riesgo de tener el atributo o la enfermedad en ese punto en el tiempo o en la mitad del periodo.

Lipofílico.-

Capaz de disolver lípidos (grasas), ser disuelto en ellos o absorberlos.

VHA.- Virus de Hepatis A

VHB.- Virus de Hepatis B

VHC.- Virus de Hepatis C

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURA 1. AMANITA PHALLOIDES

FIGURA 2.VIRUS DE LA HEPATITIS B

TABLA NO1.-CARACTERIZACIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA EN EL HOSPITAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ” Y DEL HOSPITAL INFANTIL “DR. FEDERICO GÓMEZ

RESUMEN

La Falla Hepática Fulminante (FHF) ha sido definida como la disfunción hepatocelular grave que lleva al rápido desarrollo de encefalopatía y coagulopatía en pacientes sin enfermedad hepática previa, en un lapso menor a 8 semanas, desde el inicio de los signos y/o síntomas (1). Esta patología que involucra múltiples órganos es poco frecuente, y presenta alta mortalidad de un 80 a 90% en adultos (2), y de un 60 a 72% en niños (3,4). La sobrevida ha mejorado notablemente en la población pediátrica en los últimos años, con el trasplante hepático (5,6).

Las causas de esta entidad son muchas, la viral es la de mayor frecuencia con un 72% (7,8,9), dentro de este grupo al virus de la hepatitis B (VHB) le corresponde del 27-47% (10,11); en Chile el virus de mayor frecuencia es virus de la hepatitis A (VHA) con 68% (12); nuestro país es zona endémica de hepatitis A, con una prevalencia de anticuerpos contra el VHA de 92.2% (13); en un estudio publicado, en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México (HIM) con el diagnóstico de hepatitis, entre enero a diciembre de 1979, se reportó 4.69% de casos de FHF por el VHA (8), porcentaje mayor en comparación a la literatura mundial 0.14 a 0.35% (14,15).

El objetivo de este estudio es realizar un registro de frecuencia de los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante y determinar la causa etiológica.

Se realizó una revisión de expedientes clínicos y estudios histopatológicos (Inmunohistoquímica, PCR a los bloques de parafina de biopsia hepática) de los pacientes con diagnóstico de Hepatitis fulminante de los hospitales "Dr Manuel Gea González e Infantil Dr Federico Gómez. De 1986 a 2007.

Se revisaron 1500 expedientes clínicos, encontrando un total de 49 que cumplieron con los criterios de selección de muestra, de estos se observó un mayor porcentaje de hombres (59.18%), la edad mínima fue de 1 mes y la máxima de 168 meses (14 años) con una media de 84 (7 años) y un rango de 61 meses (5 años)

Abstract

Fails it Hepatic Fulminant (FHF) has been defined like the dysfunction hepatocelular grave that carries to the fast development of encephalopathy and coagulopathy in patient without previous hepatic illness, in a minor lapse to 8 weeks, from the start of the signs and/or symptoms (1).

This pathology that involment multiple organs is little frequent, and presents high mortality of a 80 to 90% in adults (2), and of a 60 to 72% in boys (3,4). The survival has improved notably in the population paediatric in the last years, with the transplant hepatic (5,6).

The causes of this entity are many, the viral is the one of main frequency with a 72% (7,8,9), inside this group to the virus of the hepatitis B (VHB) corresponds him of the 27-47% (10,11); in Chile the virus of main frequency is virus of the hepatitis To (VHA) with 68% (12); our country is endemically zone of hepatitis To, with a prevalence of antibodies against the VHA of 92.2% (13); In a study published, in patient hospitalized in the Childish Hospital of Mexico (HIM) with the diagnostic of hepatitis, between January to December of 1979, report 4.69% of cases of FHF by the VHA (8), main percentage in comparison to the world-wide literature 0.14 to 0.35% (14,15).

The aim of this study is to realize a register of frequency of the patients paediatrics attended by hepatitis fulminant and determine the cause etiological. It realized a review of clinical files and studies histopathology (Inmunohistoquímica, PCR to the blocks of paraffin of hepatic biopsy) of the patients with diagnostic of Hepatitis fulminant of the hospitals “Dr Manuel Gea González and Childish Dr Federico Gómez. Of 1986 to 2007 .

Reviewed a total of 1500 clinical files, finding a total of 49 that fulfilled with the criteria of selection of sample, of these observed a main percentage of men (59.18%), the minimum age was of 1 month and the maximum of 168 months (14 years) with an average of 84 (7 years) and a rank of 61 months (5 years)

1. INTRODUCCION

Son muchas las causas de Hepatitis Fulminante descritas a nivel mundial, la etiología viral es la de mayor frecuencia. En un estudio en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, en Lima, entre 1970 y 1987, se reportaron 27 casos de HF correspondiendo la mayor parte a pacientes en edad pediátrica (17), en Chile los reportes son tanto en el Virus de la Hepatitis A y Virus de la Hepatitis B, mientras que Francia presenta factores como metabólicos, hepatitis criptogénicas, linfocitosis hemofagocítica, daño hepático inducido por medicamentos entre otros; así, mientras que en el Inglaterra la sobredosis de paracetamol como tentativa de suicidio, constituye más del 60-70 % de los casos, en nuestro medio esta causa es excepcional (76). En otras latitudes, como la India, la causa más frecuente de HF es la infección por el virus de la hepatitis E, prácticamente inexistente en Europa (52,65). En un estudio multicéntrico incluyendo más de 250 casos de HF atendidos en 16 hospitales españoles a lo largo de 8 años (1992-2000) ha confirmado que las etiologías más habituales de este síndrome en España son el virus de la hepatitis B y la(s) causa(s) criptogénicas, idiopáticas o de origen indeterminado que anteriormente se atribuían, sin ninguna evidencia, a supuestos virus “noA, noB, noC”(66) .

La hepatitis fulminante (HF), llamada también insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) o fallo hepático fulminante es una situación clínica poco frecuente, que suele afectar a pacientes jóvenes, en los que sin evidencias de enfermedad hepática previa, aparece un cuadro caracterizado por signos de importante insuficiencia hepatocelular, tanto a nivel clínico (encefalopatía hepática) como analítico (hipoprotrombinemia por debajo del 40 %) (40).

En los países de América Latina, como en la Unión Europea, la historia clínica es la principal herramienta para determinar como causa la administración de antibióticos, analgésicos, salicilatos, antivirales, antidepresivos, antiepilépticos, hipoglucemiantes drogas, anestésicos, los estudios serológicos para enfermedades metabólicas y autoinmunes; los histopatológicos y las reacciones de inmunohistoquímica para virus hepatotrópicos, Epstein- Barr y PCR para herpes simple, citomegalovirus(15,17, 20, 22, 45, 72).

2. ANTECEDENTES

La Falla Hepática Fulminante (FHF) ha sido definida como la disfunción hepatocelular grave que lleva al rápido desarrollo de encefalopatía y coagulopatía en pacientes sin enfermedad hepática previa, en un lapso menor a 8 semanas, desde el inicio de los signos y/o síntomas (1). Esta patología que involucra múltiples órganos es poco frecuente, y presenta alta mortalidad de un 80 a 90% en adultos (2), y de un 60 a 72% en niños (3,4). La sobrevida ha mejorado notablemente en la población pediátrica en los últimos años, con el trasplante hepático (5,6).

Las causas de esta entidad son muchas, la viral es la de mayor frecuencia con un 72% (7,8,9), dentro de este grupo al virus de la hepatitis B (VHB) le corresponde del 27-47% (10,11); en Chile el virus de mayor frecuencia es virus de la hepatitis A (VHA) con 68% (12); nuestro país es zona endémica de hepatitis A, con una prevalencia de anticuerpos contra el VHA de 92.2% (13); en un estudio publicado, en pacientes hospitalizados en el Hospital Infantil de México (HIM) con el diagnóstico de hepatitis, entre enero a diciembre de 1979, se reportó 4.69% de casos de FHF por el VHA (8), porcentaje mayor en comparación a la literatura mundial 0.14 a 0.35% (14,15).

El intervalo entre la detección de los primeros síntomas de enfermedad hepática (ictericia, coluria) y la aparición de encefalopatía permite distinguir entre diversos cursos clínicos, que tienen importantes implicaciones pronósticas.

		Clasificación de Bernauu		Clasificación de O´Grady		
Elementos:	IHA	Fulminante	Subfulminante	Hiperaguda	Aguda	Subaguda
Encefalopatía	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Ictericia (días)	-	0-15	16-190	0-7	8-28	29-72
Edema cerebral	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Infrecuente
Tiempo de protrombina			Prolongado	Prolongado	Prolongado	
Factor V	< 50 %	< 50 %				
Bilirrubina	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta
Pronóstico	Bueno	Malo	Muy malo	Mejor	Malo	Muy malo

Las dos clasificaciones más empleadas contemplan dos cursos distintos (fulminante y subfulminante, según el intervalo mencionado sea menor o mayor de dos semanas), o tres (agudo, hiperagudo o subagudo, en relación al tiempo ictericia-encefalopatía).

La insuficiencia hepática hiperaguda manifestada por coagulopatía que clínicamente dura hasta 10 días se observa con acetaminofen. Sin ictericia y encefalopatía variable.

Insuficiencia hepática aguda: Coagulopatía de más de diez días pero menos de 30; encefalopatía ausente o indetectable especialmente en edades tempranas: la encefalopatía se presenta de manera preterminal.

Insuficiencia hepática subaguda: Coagulopatía de más de 31 días pero menos de seis meses. Habitualmente hay ictericia; la encefalopatía es un evento preterminal; esta entidad se observa más frecuente en enfermedad de Wilson, en hepatitis autoinmune y por medicamentos (16).

En la evolución de la Hepatitis Fulminante suelen aparecer múltiples complicaciones extrahepáticas (edema cerebral e hipertensión endocraneana, insuficiencia renal, infecciones bacterianas y fúngicas, cambios hemodinámicos, etc.) (17). El tratamiento de la HF utilizando medidas terapéuticas convencionales se asocia a una muy elevada mortalidad. El trasplante hepático urgente ha modificado este pésimo pronóstico, cambiando la supervivencia del 10-20 % a más del 75-80 % al año en algunas series (18,19).

Etiología de la hepatitis fulminante (HF).-

Las causas de HF son variadas. Las diferencias en la distribución porcentual de las diferentes etiologías de HF en diversas partes del mundo son extraordinariamente llamativas entre las que destacan las siguientes:

Virus hepatotrópicos:

Hepatitis A

Hepatitis B (y sus mutantes)

Hepatitis C

Hepatitis D

Hepatitis E

(TT, Sen y otros: no)

Otros virus:

Citomegalovirus

Virus de las fiebres hemorrágicas (*Ebola, Lassa, Marburg*)

Herpes simplex

Paramyxovirus

Epstein-Barr

Mujeres embarazadas:

Hígado graso del embarazo

Hipertensión y plaquetas bajas (HELP; preeclampsia)

Hepatitis E

Acetaminofen

Intencional o accidental

Dosis dependiente

Antibióticos

(ampicilina-clavulanato, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, isoniazida, nitrofurantoina, tetraciclina)

Antivirales (fialuridina)

Antidepresivos (amitriptiline, nortriptiline)

Antidiabéticos (troglitazone)

Antiepilépticos (phenitoina, valproato)

Anestésicos (halotane)

Hipolipidémicos (atorvastatina, lovastatina, simvastatina)

Immunosupresores (ciclofosfamida, metotrexato)

Antiinflamatorios no esteroideos

Salicilatos (Síndrome de Reye)

Hipoglucemiantes orales

Otros (disulfiram, flutamida, sales de oro , propyltiouracilo)

Drogas

Ecstasy (3,4-metilen dioximetamfetamina)

Cocaína

Hierbas usadas en la medicina alternativa

Ginseng

Aceite Pennyroyal

Teucrium polium

Chaparral

Kawakawa

Toxinas:

Amanita phalloides

Bacillus cereus

Cianobacteria

Solventes orgánicos

Fósforo

Causas vasculares :

Hepatitis isquémica

Síndrome de Budd-Chiari syndrome)

Enfermedad venooclusiva

Trombosis de la vena portal

Trombosis de la arteria hepática

Enfermedades metabólicas:

Deficiencia de alfa-1 antitripsina

Fructosemia

Galactosemia

Deficiencia de lecitina-cholesterol acyltransferase

Hemocromatosis neonatal

Tirosinemia

Ornitinemia (Reye)

Enfermedad de Wilson

Enfermedades autoinmunes (hepatitis autoimmune)

Cancer:

Primarios:

Carcinoma hepatocelular

Colangiocarcinoma

Secundarios

Infiltración masiva: Linfoma, neuroblastoma, leucemia

Enfermedad metastásica: Mama,pulmones, melanoma...

Otras

Enfermedad de Still del adulto

“golpe de calor”

Falla primaria del injerto

A nivel mundial el porcentaje en frecuencia de acuerdo a la etiología es la siguiente (76):

Etiología

Viral	40%
Tóxica	24%
Metabólica	20%
Neoplásicas	16%
Autoinmune	3%

En los EE UU se han registrado 2000 casos por año con los siguientes porcentajes: tóxicos 50%, acetaminofen 42%, Metabólicas 30%, autoinmunes, HELP y esteatosis 15%.

Una amplia mayoría de fármacos son de carácter lipofílico y, en consecuencia, deben ser transformados en compuestos más polares como paso previo a su eliminación renal o biliar. Este proceso de biotransformación tiene lugar primordialmente en el hígado, habitualmente en 2 fases.

Las reacciones de fase I (fundamentalmente oxidativas) catalizadas por el citocromo P-450 con frecuencia generan metabolitos reactivos con capacidad para inducir peroxidación lipídica o unirse covalentemente a macromoléculas o DNA, provocando necrosis celular. Las reacciones de fase II neutralizan dichos metabolitos en procesos de conjugación con glucurónidos,sulfatos o glutation.

Una minoría de los más de 1100 principios activos que hasta la fecha han sido incriminados en incidencias de hepatotoxicidad, originan lesión hepática de forma intrínseca (dependiente de la dosis), predecible y reproducible. Algunas de estas hepatotoxinas actúan directamente sobre el hepatocito, y otras a través de un compuesto tóxico generado durante su metabolismo. Con una amplia mayoría de agentes, no obstante, la toxicidad hepática

ocurre en raras ocasiones (característicamente entre 1/10.000 a 1/100.000 exposiciones), de modo impredecible y no ligado a la dosis (hepatotoxicidad idiosincrásica). Se cree que el mecanismo subyacente a ésta forma de hepatotoxicidad es una variabilidad genética de las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP), que determinaría la ausencia de metabolismo de un precursor determinado, o generación en exceso de metabolitos tóxicos (idiosincrasia metabólica). En algunos casos predomina un mecanismo inmunoalérgico (hipersensibilidad) probablemente derivado de la formación de aductos fármaco-proteínas que actúan como neoantígenos, despertando una respuesta humoral y/o celular. Neoantígenos resultantes de la unión del metabolito reactivo a las proteínas microsomales que lo han generado serían responsables de la presencia de títulos demostrables de anticuerpos contra CYP2C9 (LKM-II) en la hepatitis por ácido tienílico, o contra CYP1A2 en la inducida por hidralazina. En una variedad de idiosincrasia inmunológica (nitrofurantoína, diclofenaco) el metabolito reactivo puede alterar algunas proteínas nativas aunque no lo suficiente como para que se comporten como neoantígenos, sino como autoantígenos, expresándose anticuerpos .(76)

HEPATITIS MEDICAMENTOSAS Y TÓXICAS

Multitud de factores asociados como genéticos, edad, sexo, dieta, tabaco y alcohol, gestación, enfermedad preexistente y consumo simultáneo de otros fármacos, pueden interferir en el metabolismo hepático de los medicamentos, bien por actuar como inductores o inhibidores enzimáticos o por alterar los sistemas de detoxificación, exacerbando o atenuando el potencial hepatotóxico de un agente.

La expresión clínica de la hepatotoxicidad es extraordinariamente variable, comprendiendo desde alteraciones asintomáticas y reversibles de las transaminasas, hasta enfermedad hepática fulminante. Si bien el hepatocito es la célula diana habitual y la hepatitis aguda icterica o anictérica la forma de presentación más frecuente (90% de los casos), otras células (del epitelio biliar, endoteliales, de Ito,) pueden resultar dañadas de forma aislada o en combinación, dando lugar en la práctica a cualquier tipo de lesión hepática aguda o crónica, incluyendo esteatohepatitis, hepatitis crónica activa, fibrosis, cirrosis, enfermedad venooclusiva y neoplasias. Aunque tiende a existir una asociación entre grupo farmacológico y tipo de daño hepático producido (neurolépticos-hepatitis colestásica; antituberculosos-lesión hepatocelular aguda), un mismo fármaco puede ocasionar distintos síndromes clínico-patológicos.

Ocasionalmente, la hepatotoxicidad puede presentarse en el contexto de un síndrome de hipersensibilidad generalizada, con fiebre, rash y linfadenopatía. La enfermedad hepática de origen tóxico supone entre 1/600 a 1/3500 de todos los ingresos hospitalarios, aproximadamente el 5% de las hospitalizaciones por ictericia y el 10% de las hepatitis agudas ictericas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La hepatotoxicidad es un diagnóstico infrecuente, no únicamente debido a su relativa rareza en comparación con otras etiologías de enfermedad hepática sino a la ausencia de parámetros, clínicos o de laboratorio específicos. La dificultad diagnóstica se agrava por circunstancias tales como las alteraciones hepáticas que pueden llegar a producir enfermedades para las que se prescribió el tratamiento sospechoso (ej. Infecciones bacterianas), el frecuente consumo simultáneo de fármacos, tratamientos subrepticios (automedicación, hierbas medicinales), o la información perdida (medicamentos olvidados) u ocultada (drogas) en la anamnesis. En la práctica el diagnóstico se basa en la asunción de esta posibilidad, junto a la exclusión de otras causas de hepatopatía (obstruictiva, isquémica, viral, metabólica, inmunológica) mediante técnicas de imagen y serología apropiadas, sin olvidar que la hepatotoxicidad puede implantarse sobre una enfermedad hepática preexistente. En ciertos grupos poblacionales aumenta la probabilidad de que una hepatopatía sea de origen tóxico. Así, en sujetos mayores de 50 años, especialmente mujeres, la hepatotoxicidad, sobre todo por diclofenaco, es la causa más probable (40%) de hepatitis aguda. De igual modo, los pacientes con SIDA son más proclives a reacciones (76).

Por otra parte, en el fallo hepático fulminante existe una hiperrepresentación de la etiología tóxica, que supone 15-30% de todos los casos.

Debe realizarse una minuciosa anamnesis que tenga en cuenta todos los fármacos consumidos (prescritos y de libre dispensación), productos de herboristeria (todos ellos considerados erróneamente inocuos), alimentos (setas), o exposición a tóxicos domésticos o industriales. Ciertos grupos de fármacos como antituberculosos, anticonvulsivantes, AINEs y antibióticos, son más comúnmente involucrados que otros en la producción de toxicidad hepática. Aunque el período de latencia entre la exposición del fármaco y la presentación varia de pocos días a años (metotrexate), deben considerarse como especialmente sospechosos los consumidos en los 3 meses previos. Típicamente una reacción hepatotóxica no estaba presente en el momento de comenzar la toma del fármaco sospechoso y se resuelve con la retirada del mismo. Ocasionalmente (amoxicilina clavulánico, trovafloxacin) la toxicidad hepática puede presentarse varias semanas tras la supresión del tratamiento. La presencia de manifestaciones de hipersensibilidad (exantema, fiebre, eosinofilia) hace más probable el diagnóstico. De otra parte, la reaparición del cuadro clínico tras la

readministración, inadvertida o dirigida del fármaco, confirma la responsabilidad del mismo. No obstante, un corto período de reexposición al agente sospechoso, podría ser insuficiente para generar una concentración crítica de metabolitos tóxicos, dando lugar a falsos negativos. En todo caso, la readministración puede ocasionar un cuadro más grave que el inicial (especialmente en la hepatitis inmunoalérgica) y no esta justificada salvo que no se disponga de otra alternativa terapéutica eficaz y la enfermedad que motivó la indicación sea potencialmente letal.

Aunque la biopsia hepática no es usualmente diagnóstica de hepatotoxicidad, y principalmente se indica para excluir otras causas de hepatopatía o con fines pronósticos, la presencia ocasional de necrosis de predominio centrozonal (área de mayor actividad del citocromo P-450), infiltrado eosinofílico y granulomas apoyan la sospecha clínica.

La dificultad de establecer un diagnóstico certero de hepatotoxicidad ha estimulado la elaboración de escalas diagnósticas que puntúan positiva, negativamente o de forma neutra según un baremo predeterminado factores, como la relación temporal entre el consumo del fármaco y la aparición de la hepatopatía, el efecto de la supresión del tratamiento sobre el perfil hepático, exclusión de causas alternativas de daño hepático, el efecto de la readministración, en su caso, del agente, la presencia de signos de hipersensibilidad y el conocimiento previo de la reacción en la literatura. La puntuación final obtenida clasifica el caso en altamente probable o definitivo, probable, posible, improbable o excluido. Estas escalas proporcionan una sólida guía sobre los aspectos que deben ser tenidos en cuenta en casos de sospecha de hepatotoxicidad para incrementar la consistencia de los juicios.

Basándose en criterios de laboratorio, las reacciones hepatotóxicas pueden clasificarse en; 1) Alteración bioquímica hepática: aumento de actividad de aspartato aminotransferasa (AST), alanino aminotransferasa (ALT), fosfatasa alcalina (FA) o bilirrubina total (BT), entre N y 2N (N= límite superior de la normalidad) o cualquier incremento aislado incluso $> 2N$ en AST, FA ó BT; y 2) Lesión hepática: si $ALT > 2N$ ó bilirrubina conjugada (BC) $> 2N$ ó incrementos en AST, FA y BT (uno de ellos al menos $> 2N$). La lesión hepática se subclasifica a su vez en; a) Lesión hepatocelular: incremento aislado de $ALT > 2N$ ó R (actividad de ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad) > 5 ; b) Lesión hepática colestásica: incremento aislado de $FA > 2N$ ó $R < 2$; c) Lesión hepática mixta: $ALT > 2N$, incremento de FA y R > 2 pero < 5 .

Aunque ésta clasificación se aplica especialmente al síndrome de hepatitis aguda tóxica no contemplando otros tipos de reacciones hepatotóxicas (granulomatosis, fibrosis, neoplasias,) alberga un cierto valor pronóstico, permitiendo identificar a los pacientes que requerirán una vigilancia más estrecha.

La hepatotoxicidad se manifiesta por una alteración biológica hepática ($ALT < 2N$) - circunstancia que ocurre en un 10% aproximadamente con ciertos fármacos tales como algunos antiepilépticos, isoniazida y aspirina el tratamiento podría mantenerse bajo estrecha vigilancia, ya que dichas alteraciones de las transaminasas frecuentemente tienden a autolimitarse.

Los pacientes con SIDA son un grupo de especial dificultad para establecer la responsabilidad de un determinado fármaco en una alteración del perfil hepático, debido a la frecuente coexistencia de hepatitis crónica vírica, y de granulomatosis secundaria a infecciones o tumores.

No obstante, un 10-20 % de anomalías de las transaminasas en dichos pacientes son de causa tóxica. Si el perfil hepático es consistente con una lesión de tipo hepatocelular, la actitud dependerá de los valores basales de transaminasas.

Con valores basales normales, el tratamiento debe suspenderse ante un incremento $> 3 N$ de ALT, comenzando por el fármaco - si se administran varios simultáneamente - más hepatotóxico. Partiendo de valores basales elevados (usualmente debidos a hepatitis crónica vírica) el tratamiento se suspenderá con incrementos de ALT $> 5 N$. Si la lesión sospechada es de tipo colestásico (predominio de elevación de FA cualquiera que sea su valor), el tratamiento se suspende únicamente ante la aparición de ictericia o con elevaciones asociadas de ALT, siguiendo la misma guía mencionada previamente. Los valores basales elevados de FA en estos pacientes son generalmente secundarios a granulomatosis.

La mejoría gradual del cuadro clínico tras la retirada del fármaco implicado es la regla. Ocasionalmente, no obstante, (difenilhidantoina, amoxicilina-clavulánico) la reacción hepatotóxica puede empeorar durante semanas tras la supresión, o progresar desde el inicio a insuficiencia hepática fulminante.

El factor más determinante de la evolución de una reacción hepatotóxica hacia fallo hepático fulminante es la continuación del tratamiento con el agente responsable una vez iniciada la ictericia. Por otra parte, la lesión ductular inflamatoria inducida por ciertos fármacos (clorpromazina, flucoxacilina, carbamazepina) puede tener como consecuencia una evolución hacia la ductopenia progresiva y la cirrosis biliar secundaria pese a la retirada precoz del agente, probablemente por un mecanismo inmunológico que se autoperpetua.

La hospitalización, está indicada en los pacientes con reacción idiosincrásica de tipo hepatocelular, clínicamente aparente, con ictericia, ya que en estos casos la mortalidad se

aproxima al 10%, y, obviamente, cuando aparezcan datos clínicos o de laboratorio de insuficiencia hepática aguda progresiva (encefalopatía, descenso de la actividad de protrombina). El pronóstico de la insuficiencia hepática aguda por toxicidad idiosincrásica es malo con una mortalidad del 90%. Algunos pacientes se benefician del trasplante hepático.

La utilización de un antídoto para minimizar la lesión hepática se limita en la práctica a la intoxicación con paracetamol y *Amanita phalloides*, dos hepatotoxinas intrínsecas.

INTOXICACIÓN POR PARACETAMOL

El paracetamol o acetaminofeno (n-acetil-para-aminofenol) es un analgésico no opioide de uso generalizado derivado del paraaminofenol al igual que la fenacetina, manteniendo, como ésta, un efecto antipirético y analgésico, pero sin apenas efecto antiinflamatorio, a diferencia del ácido acetil salicílico. El acetaminofeno tiene menos toxicidad total que la fenacetina, por eso se le prefiere. Además, el acetaminofeno es el metabolito activo de la fenacetina pero, al contrario que ésta, causa nefrotoxicidad más raramente y no causa metahemoglobinemia ni anemia hemolítica. A diferencia de la aspirina, el paracetamol no posee efecto lesivo sobre la barrera mucosa del tracto gastrointestinal, no produce disfunción plaquetaria, posee mayor rango terapéutico y no ha sido implicado con la misma frecuencia con el síndrome de Reye. El acetaminofeno es un ácido débil y tiene un pKa de 9.5 debido a su grupo hidroxilo aromático. La absorción digestiva (oral y rectal) es rápida consiguiéndose niveles terapéuticos (10-20 microg/Kg) y efecto clínico entre 30 min. y 2 horas después de una dosis (10-15 mg/Kg cada 4 horas). El volumen de distribución es 0.9-1 L/Kg, y la unión a proteínas transportadoras es prácticamente insignificante. La eliminación, vía urinaria tras su metabolización en gran parte en el hígado, muestra una cinética de primer orden, con una vida media de 2-4 horas, alargándose en niños, ancianos y en pacientes con disfunción hepática. Los efectos clínicos persisten 3-4 horas después de ingerir la dosis terapéutica.

Es conjugado en dosis terapéuticas (hasta 4 g/d) con ácido glucurónico y sulfato y sólo una pequeña fracción es oxidada por la enzima microsomal (inducible) P-450 2E1, generando N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI), un metabolito electrofílico altamente reactivo, que es inactivado por el glutatión intracelular.

La dosis requerida para producir toxicidad es desconocida, pues ésta varía en función de la actividad del citocromo P-450 (variable entre personas), cantidad de glutatión, y su capacidad de regeneración. Sin embargo, en varios estudios retrospectivos se sugiere que puede existir

toxicidad con dosis únicas superiores a 250 mg/Kg de peso , pero se prefiere aceptar una dosis menor para definir el riesgo de toxicidad, quedando ésta en una sola dosis de 7,5 g o más en adultos o, 140-150 mg/Kg en niños . en situaciones en las que, bien existe una hiperactividad microsomal (consumo crónico de alcohol o de fármacos inductores enzimáticos), o depleción del substrato glutation (desnutrición, alcoholismo), las elevadas concentraciones de NAPQI generadas agotan las reservas de glutation y se produce necrosis hepática centrozonal aguda, ocasionalmente fulminante.

La toxicidad hepática puede presentarse, aunque ya de forma muy poco frecuente durante la ingestión crónica de dosis terapéuticas de paracetamol, sobre todo en pacientes alcohólicos , pero esta afirmación está muy discutida y se desconoce qué cantidad y que frecuencia en la dosis podría dar lugar a este tipo de toxicidad.

También parece ser que, tratamientos previos con productos y enzimas inductores del citocromo P-450, como pueden ser los barbitúricos y la difenhidramina entre otros, pueden incrementar la formación del metabolito activo NAPBQ .

Existen otros tipos de toxicidad, mucho menos frecuentes y/o banales, cuyo mecanismo de producción es desconocido en la mayoría de los casos e incluso es dudoso que puedan estar relacionados con la toxicidad directa que pueda producir el acetaminofeno. Éstas son las formas atípicas :

- Reacciones de hipersensibilidad como urticaria u otros tipos de erupción cutánea, angioedema, edema laríngeo o broncoconstricción son extremadamente raros .
- La insuficiencia renal crónica asociada a altas dosis del fármaco es cuestionable.
- La hepatotoxicidad no dosis-dependiente (idiosincrasia) ha sido descrita en dos ocasiones en la literatura médica.
- También raro, el fracaso renal agudo tras una sobredosis del fármaco sin aparecer fracaso hepático, aunque suele recuperarse en pocas semanas .
- Asimismo puede aparecer pancreatitis, incluso necrohemorrágica .
- Necrosis miocárdica difusa, en casos fatales. Arritmias. Miocardiopatías. Anormalidades en el ECG .
- Coma no hepático .
- Acidosis metabólica

- Fallo multisistémico (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica).
- Metahemoglobinemia .
- Anemia hemolítica

Las manifestaciones clínicas precoces de la intoxicación son inespecíficas y, con frecuencia la verdadera gravedad de la situación es inicialmente ignorada. Algunas horas tras una dosis hepatotóxica aparecen náuseas y vómitos, seguidos de dolor abdominal que persiste durante 36-72 h, e ictericia leve que se hace aparente al 2-3 día, produciéndose a continuación una recuperación rápida y completa. En una minoría de pacientes con intoxicación grave, sobrevienen entre el 3-6 día signos de fallo hepático fulminante con ictericia marcada y encefalopatía progresiva, así como insuficiencia renal.

El primer caso de lesión hepática asociado a ingesta de paracetamol fue descrito por Davidson en Gran Bretaña en 1966 . Este caso fue seguido de varios comunicados adicionales que describían un pequeño número de casos en los cuatro años siguientes. A partir de 1970 se comienzan a comunicar grandes series de pacientes, pero hasta 1975 sólo había un caso publicado de hepatotoxicidad lo cual se explica por que probablemente existía un fallo en el diagnóstico correcto de estas ingestiones. La importancia de un correcto diagnóstico precoz de una intoxicación por acetaminofeno radica en que se encuentra entre el tipo de intoxicaciones más frecuentes que producen un aumento de la morbimortalidad y, porque este diagnóstico puede verse dificultado por el hecho de que los primeros síntomas de sobredosis pueden no aparecer hasta más allá de 48 horas después de la ingestión.

La intoxicación suele ocurrir dentro de distintos contextos, siendo el más frecuente con enorme diferencia sobre el resto la ingestión intencionada aguda en grandes dosis con fines suicidas . También se ha descrito la ingestión accidental, y la coingestión de grandes dosis, no intencionada, con fármacos opiáceos como el propoxifeno o la codeína. Otras formas de sobredosificación son el cálculo erróneo de la dosis, excesiva automedicación por parte del enfermo, el uso de fórmulas de adultos para niños u otros errores en el reconocimiento de las distintas formas de presentación del medicamento o, incluso, la adulteración del producto .

La intoxicación por paracetamol produce un cuadro clínico dominado ante todo por el desarrollo de una insuficiencia hepática por necrosis. Este cuadro puede ser dividido en cuatro etapas clínicas bien diferenciadas según el intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de ingestión :

1. El estadio I es generalmente un periodo latente. Se considera entre las 0 y 24 horas tras la ingestión. Los enfermos suelen encontrarse completamente asintomáticos pero también es habitual la aparición de náuseas, vómitos y malestar general, que pueden acompañarse de palidez y sudoración. Además, puede comenzar a existir un indicador sensible del comienzo de lesión hepática como son los niveles de gamma-glutamiltanspeptidasa. Otros estudios de laboratorio aún permanecerán en sus niveles normales. Se han descrito en este periodo la aparición de coma y acidosis metabólica, pero estos hallazgos son infrecuentes y se pueden encontrar otras causas que expliquen su desarrollo ; esto sólo puede ser atribuido a ingestión de paracetamol cuando los niveles en sangre estén muy elevados y se hallan descartado otras causas. No existe, de todas formas, correlación alguna entre la aparición de síntomas menores en un principio y el desarrollo posterior de una mayor o menor lesión hepática, sino más bien parece un proceso idiosincrásico.

2. Los síntomas durante el estadio II (entre las 24 y 48 horas post-ingestión) suponen el comienzo de la hepatotoxicidad, son típicos de hepatitis e incluyen dolor en hipocondrio derecho, náuseas, cansancio y malestar general. En la exploración física a menudo se palpa hepatomegalia. La elevación de las transaminasas comienza entre las 24 y 36 horas, pero en algunos casos puede ocurrir a las 16 horas o antes. En los estudios de laboratorio la bilirrubina y el tiempo de protrombina son normales o se encuentran ligeramente elevados.

Marcadas elevaciones de niveles de transaminasas, mayores de 1000 UI/L en las primeras 24 horas, o una bilirrubina o un tiempo de protrombina en las primeras 36 horas sugieren que el tiempo de ingestión es previo al mencionado.

Las complicaciones se relacionan directamente con el grado de disfunción hepática, y pueden aparecer hipoglucemia, encefalopatía hepática, alteraciones de la coagulación o acidosis, aunque estas alteraciones son propias de la fase III ; estos problemas no suelen aparecer en las primeras 48 horas, y el fallecimiento del paciente en la fase II es raro. Puede aumentar la uremia, pero en presencia de fracaso hepático los valores pueden ser normales, por disminución de la síntesis. Puede aparecer también fallo renal, aunque suele ser posterior a la aparición de la hepatopatía.

3. El estadio III es la fase de mayor lesión hepática. Comprende el tiempo transcurrido entre las 48 y 96 horas tras la ingesta. Los marcadores de fallo hepático se hacen más evidentes. Sin embargo, cuando el tratamiento ha sido exitoso el pico de transaminasas puede ocurrir antes. El fallecimiento ocurre de tres a siete días tras la ingestión y se produce por alteraciones metabólicas intratables, complicaciones secundarias como edema cerebral y arritmias, o hemorragia por coagulopatía, a lo que se puede sumar fracaso renal agudo. El fracaso renal anúrico u oligúrico suele deberse a necrosis tubular aguda y con frecuencia se

acompaña de dolor en flancos. Aunque el fallo renal sea severo, éste también es casi siempre reversible. La gran mayoría de pacientes se recuperará completamente.

4. Durante el estadio IV el hígado se regenera si suficientes hepatocitos permanecen viables y el paciente sobrevive. Comprende el periodo entre el cuarto día y las 2 semanas. La recuperación es a menudo completa en 5-6 días en pacientes poco afectados, pero si la toxicidad ha sido importante, la recuperación se prolonga dos semanas o más. Existen, sin embargo, pacientes en los cuales persisten de forma crónica algunas alteraciones hepáticas.

El antídoto de elección es la N acetilcisteína (NAC) un precursor del glutatión que debe administrarse por vía IV. La eficacia de la NAC en la prevención del daño hepático depende estrechamente de la precocidad de su administración, siendo la protección virtualmente completa si se administra en el intervalo de las primeras 8 h tras la exposición (Figura 1). Sin embargo, el tratamiento está justificado aunque hayan transcurrido más de 24 h, ya que incluso en estos casos la NAC ejerce un efecto protector, probablemente por su acción antioxidante y antineutrofílica, restaurando el flujo microcirculatorio y los parámetros de función hepática.

La decisión para tratar con NAC se basa en nomogramas en los cuáles la concentración sérica de paracetamol se representa frente al tiempo de ingesta en una escala semilogarítmica. Se traza una línea entre una concentración de paracetamol de 200 mg/L (antes de ese tiempo no es valorable) y otra de 30 mg/L a las 15 horas (después de ese tiempo la validez es dudosa). Los pacientes con concentraciones séricas de paracetamol iguales o superiores a esa “línea de tratamiento”, tienen una probabilidad del 60 % de desarrollar lesión hepática grave (arbitrariamente definida como una actividad ALT/AST > 1000 U/L) y son candidatos a tratamiento. En pacientes alcohólicos, en tratamiento con inductores enzimáticos (antiepilépticos, isoniazida), en situación de ayuno prolongado o de desnutrición, debe ampliarse el margen para indicar NAC estableciéndolo en una “línea 100” (100 mg/L a las 4 horas y 15 mg/L a las 15 horas), ya que en éstos casos el riesgo de daño hepático es elevado con concentraciones de paracetamol usualmente consideradas como “no tóxicas”.

En los enfermos que desarrollan lesión hepática severa deben tenerse en cuenta diversos factores pronósticos :

1. Alteraciones de la coagulación. Desde finales de la década de los 80 se ha descrito la importancia del alargamiento del tiempo de protrombina . Harrison y col. indican que un pico de tiempo de protrombina mayor de 180 en los cuatro primeros días post-ingestión sólo implica un 8 % de supervivencia, frente al 80 % de aquellos que no llegan a un tiempo mayor de 90.

2. Alteración del estado ácido-base. En aquellos enfermos con intoxicación severa el pH después de las 24 horas tras la sobredosis se relaciona con la supervivencia, apareciendo sólo un 15 % de supervivencia si el pH es menor de 7.30 .

3. Creatinina plasmática. La supervivencia cuando los valores son menores de 100 micromoles/L es del 65 %, bajando al 23 % cuando los niveles superan los 300 micromoles/L. Cuando se encuentran entre 100 y 300 la supervivencia se queda en el 40 % .

4. Hipofosfatemia y fosfaturia . Tanto si existe lesión hepática como si no la hay, Jones observa que en la intoxicación por paracetamol se produce hipofosfatemia , de forma que este descenso de nivel se correlaciona con otros índices de severidad del envenenamiento por acetaminofeno.

5. Bilirrubina sérica. El pico plasmático se correlaciona con la supervivencia, ya que se asocia a fracaso hepático, como el edema cerebral y la hipotensión .

6. Edad y grado de encefalopatía al ingreso. Como es de esperar los pacientes jóvenes tienen mayor supervivencia que los ancianos. El grado de encefalopatía, además, se correlaciona con el grado de lesión hepática, y la mortalidad aumenta al 76 % en pacientes con grado IV .

7. Hipoglucemia. Es reflejo de un severo fallo hepático.

La hepatotoxicidad severa se ha definido como el ascenso de transaminasas mayor de 1000 U/L, y se presenta en mayor porcentaje de enfermos conforme éstos presentan mayor nivel pico sanguíneo, dependiendo también la mortalidad del tiempo de comienzo de infusión de N-acetilcisteína (NAC), siendo la muerte una complicación poco frecuente, sobre todo en pacientes que han recibido pautas de NAC oral o intravenoso.

En conjunto, la mortalidad global no supera el 2 %, aunque puede alcanzar el 47 % si ocurre fallo hepático.

LA INTOXICACIÓN POR *AMANITA PHALLOIDES*

De entre las aproximadamente 50 especies de setas tóxicas para el ser humano, la *Amanita phalloides* es responsable de más del 90% de las intoxicaciones con resultado de muerte.

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA



Figura 1.- *AMANITA PHALLOIDES*

- Sombrero: 6 - 15 cm. de diámetro. Subgloboso a convexo, finalmente plano-convexo. De coloración verde amarillenta, más olivacea hacia el centro. Blanca en la variedad *alba*.

Cutícula fácilmente separable con fibrillas radiales oliváceas oscuras. Margen más claro, incurvado a plano en la madurez, no estriado.

- Laminas: Bastante apretadas, libres, desiguales, anchas, ventradas, de color blanco puro. Con laminillas intercaladas. Arista de la lámina concolora y un poco fimbriada.

- Pie: De 7-15 cm. de largo x 1-2 cm. de diámetro. Cilíndrico ensanchando hacia la base para terminar en un bulbo ovoidal. De color blanco, la superficie aparece jaspeada por fibrillas olivaceas en zig-zag, desde el anillo hacia abajo. Anillo blanco, apical, persistente, membranoso, que cuelga a modo de faldita, estriado por la cara superior. Volva blanca, sacciforme (en forma de saco adherido al bulbo por la parte inferior y libre en la parte superior), membranosa y amplia.

- Carne: Blanca, espesa y esponjosa en el bulbo. Sabor dulce. Olor perfumado de rosas que se torna desagradable en la vejez.

- Variedades: *Alba* de color blanco con zonas amarillas. *Virides* de verde oscuro-botella. *Citrina* de verde amarillento. *Umbrina* de gris verdoso.

Reacciones químicas: Las láminas adquieren coloración violeta con el ácido sulfúrico concentrado. Presenta así mismo la reacción de Wieland, de reconocimiento de amatoxinas. Esta reacción consiste en la aparición al cabo de unos 5 minutos de una coloración azulada sobre un trozo de papel de periódico no tintado en el que se ha presionado con un pedazo de la seta hasta humedecer, y sobre el que se han añadido un par de gotas de una disolución de

ácido clorhídrico 8 molar. (8 moles de ácido por litro de disolución). Esta reacción es muy sensible y requiere de la lignina presente en el papel de periódico.

- Esporas: Subglobosas de 8-10 x 7-9 mm, lisas, amiloides, (adquieren coloración negra con el yodo).

- Especie otoñal, abundante. Propia de encinares, alcornoques y robledales, aunque también aparece asociada a castaños, abedules y hayas. Especie otoñal, abundante. Forma micorrizas con especies del género quercus, por lo que es propia de encinares, alcornoques y robledales, aunque también aparece asociada a castaños, abedules y hayas.

La *A. phalloides* contiene 2 grupos de toxinas termoestables, faloidina y amanitina. La amanitina que se une débilmente a las proteínas plasmáticas, penetra rápidamente en las células, acoplándose a una subunidad de la RNA polimerasa II e interfiriendo, así, en la síntesis de proteínas estructurales vitales. La amanitina tiene especial avidez por los tejidos que -como el hepático y renal - mantienen una elevada tasa de síntesis protéica.

En el hígado la amanitina provoca una característica necrosis centrozonal, con hemorragia. La faloidina, por su parte, altera las membranas celulares y se la cree responsable principal de los síntomas gastrointestinales que ocurren en las primeras horas tras la ingestión.

El cuadro clínico de la intoxicación pasa por 3 fases características.

Entre 6-9 h tras la ingestión aparecen un cuadro gastrointestinal con vómitos y diarrea acuosa, al que sigue un período de transición caracterizado por una aparente mejoría clínica (aunque los parámetros de laboratorio pueden anunciar la catástrofe multiorgánica que se avecina). Finalmente, sobrevienen los signos de necrosis hepática masiva con encefalopatía y coagulopatía progresivas, así como insuficiencia renal de causa, tanto directa como debida a síndrome hepatorenal. La mortalidad de la intoxicación por *A. phalloides* se sitúa en un promedio del 25%, siendo más elevada en niños menores de 10 años. Una proporción substancial de los pacientes que sobreviven desarrollan hepatitis crónica activa.

Se han ensayado como antídotos el ácido tióctico, citocromo C, penicilina G y silimarina. Únicamente los dos últimos han demostrado eficacia en el tratamiento de la intoxicación por *A. phalloides*. El mecanismo exacto por el que ambos compuestos minimizan el daño hepático se desconoce.

Se cree que la penicilina G inhibe la penetración de amanitina en el hepatocito y elimina microorganismos productores de ácido gammaaminobutírico, un neurotransmisor inhibidor escasamente metabolizado a nivel hepático, e implicado en la encefalopatía hepática. Por su

parte, la silimarina, (administrado como su derivado hidrosoluble silibinina) podría actuar a distintos niveles: interrumpiendo la circulación enterohepática de las toxinas e impidiendo su fijación a las membranas de los hepatocitos, entre otros.

Pauta de tratamiento. Los mejores resultados se han obtenido mediante el tratamiento combinado con penicilina G 300.000-1.000.000 U/Kg/d en infusión IV continua y silibinina 20-50 mg/Kg/d, fraccionado cada 6 h en infusión IV de 2 h de duración cada una. El tratamiento debe continuarse durante varios días hasta que hayan desaparecido los síntomas de intoxicación.

La administración de ambos agentes ha reducido substancialmente la morbimortalidad en las escasas series comunicadas. En una amplia serie con un 25% de mortalidad en los pacientes sin tratamiento específico, no hubo fallecimientos entre los 16 tratados con silibinina.

Medidas asociadas. Consisten en sondaje nasogástrico, lavados gástricos, carbón activado en dosis de 50 g y corrección del desequilibrio hidroelectrolítico y ácido básico en la primera fase, y tratamiento de la encefalopatía y coagulopatía en la 3ª fase, incluyendo el trasplante hepático.

En 1985 un análisis de la HF diagnosticadas en el servicio de Pediatría de varios hospitales en España, mostró que el VHB era la causa más frecuente de HF (43%), aunque entre los casos atribuidos a virus "noA-noB" o "no clasificados" representaron una cifra idéntica (22/51 casos) (19). En otro estudio propio publicado en 1993 que incluyó 62 casos atendidos durante 4 años confirmó que el VHB fue la causa de HF más frecuente entre las conocidas, superada no obstante por los casos de HF de origen indeterminado (44%) (20) Hallazgos similares a estos han sido descritos más recientemente en otras zonas geográficas de España (21).

El virus de la hepatitis A. Su período de incubación (tiempo entre la llegada del virus al cuerpo y el desarrollo de la enfermedad) va desde 15 a 49 días. Este virus se transmite a través de la ingestión de comida contaminada con el virus, frecuentemente mariscos crudos o verduras crudas regadas con aguas servidas. Es muy frecuente en niños, aunque la mayoría de ellos no presentan síntomas al contraer el virus. Los que desarrollan síntomas (aprox. el 5% de los niños), presentan náuseas, e ictericia . El 70% de los adultos presenta síntomas. Algunos de los afectados, menos del 1%, pueden llegar a desarrollar una falla hepática fulminante, requiriendo llegar al trasplante hepático. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos la enfermedad pasa sin dejar ninguna secuela y el hígado se regenera en forma completa.

La hepatitis A es el virus de hepatitis que más frecuentemente ataca el hígado, pero también es el más benigno. Sólo se contrae una vez, ya que el cuerpo genera defensas permanentes

contra la enfermedad. No existe tratamiento antiviral específico para la hepatitis A. Esta infección es completamente prevenible mediante una vacuna muy efectiva y segura que debiera ser aplicada de rutina en todos los niños. A las personas que viven bajo el mismo techo se les puede aplicar una inmunoglobulina para prevenir que se contagien. Esta se administra en forma intra-muscular y sólo es efectiva dentro de las dos primeras semanas de contacto con el enfermo. Sólo es útil para quienes no han tenido hepatitis A previamente.

Aparte de la vacuna y la inmunoglobulina, las principales medidas de prevención son el mejoramiento de la higiene de los alimentos, la disponibilidad universal de agua potable y la abstención del consumo de vegetales regados con aguas servidas.

El virus B es el prototipo de la familia de los Hepadnavirus (virus ADN con tropismo preferencialmente hepático). El virión es esférico, de 42 nm de diámetro. Existen en él diversas especificidades antigénicas: en la cubierta externa está el antígeno de superficie (HB_sAg), de naturaleza lipoproteica, que también se encuentra libre en el suero, en forma de esferas pequeñas y túbulos de 22 nm de diámetro (fig. 1). En la nucleocápside, o core, que alberga el ADN, se encuentra el antígeno core (HB_cAg). El antígeno e ($HBeAg$) es un derivado del gen que codifica al primero que se secreta al suero. Estos antígenos desencadenan en el organismo sus correspondientes anticuerpos (anti- HB_s , anti- HB_c y anti- HBe , respectivamente).

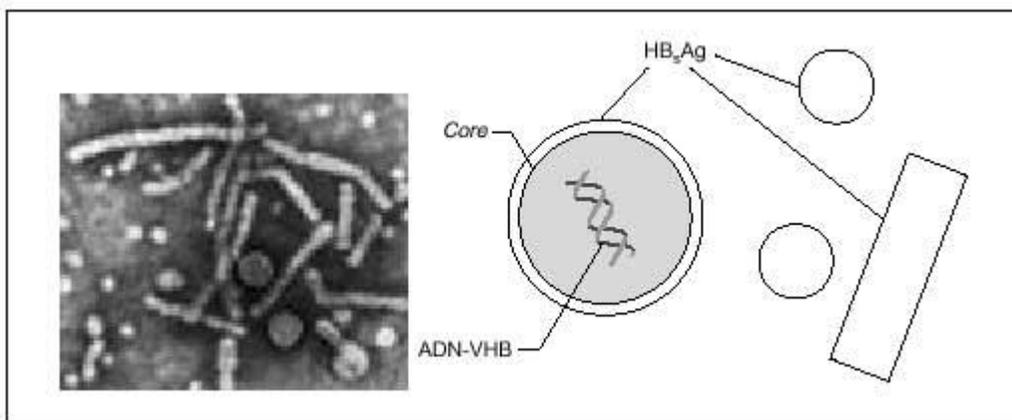


Figura2. Virión del virus de la hepatitis B.

El genoma del VHB tiene una longitud de 3,2 kb, y posee cuatro regiones de lectura que corresponden a otros tantos genes: el gen S, que codifica HB_sAg y las proteínas pre-S1 y pre-S2, que son importantes para la unión del virus a las células; el gen C, del HB_cAg , que con su región precore codifica el $HBeAg$; el gen P, que codifica la ADN-polimerasa (enzima que repara el genoma); y el gen X, que tiene un papel en la oncogénesis promovida por este virus. Se replica por transcripción inversa de un ARN intermediario produciendo un gran

exceso del HB_sAg en la forma de esferas de 22 nm y de túbulos (de 100 a 1.000 veces más que viriones) que se liberan en el suero¹.

No es un virus directamente citopático. La respuesta inmunitaria del huésped frente a las células hepáticas infectadas, concretamente frente al HB_cAg, es la que determina la lesión hepatocelular. La erradicación del virus se produce por lisis celular mediada principalmente por los linfocitos T citotóxicos, lo que produce la alteración hepática en la infección aguda, y también en la infección crónica, aunque esta última no es suficiente para eliminar por completo el virus y la lesión se perpetúa. El virus de la hepatitis B (VHB) es capaz de integrarse en el genoma del huésped, y los hepatocitos que contienen las secuencias integradas no expresan las proteínas de la nucleocápside, produciéndose así su escape a la lisis celular.

La respuesta de anticuerpos dirigidos frente a las proteínas de la superficie viral (S, pre-S1, y pre-S2) es la que neutraliza la infección al impedir su unión a las células hepáticas.

Otras células aparte de las hepáticas pueden infectarse por el VHB, incluidas las de órganos parenquimatosos (riñón, páncreas), células germinales (espermatozoides) y células sanguíneas, lo cual está implicado en la persistencia y en la transmisión viral.

Se han detectado diversas mutaciones en el genoma viral .

La mutación más frecuente es la "variante precore ", en la que existe una sustitución de guanina por adenina en el nucleótido 1896 de la región precore . Debido a ello, los hepatocitos infectados con este virus mutante son incapaces de secretar el HBeAg. Puesto que esta mutación no afecta la replicación viral, el virus se sigue produciendo en grandes cantidades. De este modo, se caracteriza por la presencia de niveles elevados de viremia en ausencia del HBeAg, o incluso en presencia del anti-HBe. Esta mutación es responsable de una alteración de la respuesta frente al interferón, y de la actividad continuada de la enfermedad después de la seroconversión del HBeAg al anti-HBe. También se ha detectado en madres portadoras cuyos hijos han padecido una forma fulminante de hepatitis B.

Otra mutación, la del gen que codifica el HB_sAg o mutación del antígeno de superficie , en la que la glicina se ha cambiado por arginina en la posición 145 de la secuencia, produce un defecto en el principal componente de la antigenicidad del HB_sAg. Se ha detectado en personas que han desarrollado la hepatitis a pesar de la vacunación y de niveles adecuados de anti-HB_s. Esto posee especial relevancia en niños nacidos de madres portadoras que pueden infectarse a pesar de recibir una inmunoprofilaxis adecuada.

Diagnóstico

El HB_sAg puede detectarse en el suero tan precozmente como de 3 a 6 días después de la exposición, pero habitualmente no lo hace hasta 1 o 3 meses después, estando el paciente todavía asintomático. En la mayoría de los casos se hace indetectable rápidamente después del inicio de los síntomas. Si este antígeno persiste más allá de 6 meses se considera que el individuo se ha hecho portador crónico.

La inflamación hepática activa, puesta de manifiesto por niveles elevados de transaminasas, puede ocurrir de 14 a 60 días después de que el HB_sAg se detecta en el suero, permaneciendo estos niveles aumentados de 30 a 60 días.

La respuesta de anticuerpos inicial se dirige frente al antígeno core (anti-HB_c), siendo éste el indicador más sensible de contacto con el virus B. El tipo IgM aparece después del inicio de la fase icterica, alcanza el máximo a los 5 meses y luego declina en los casos en los que se elimina el virus; es, por tanto, el marcador más útil para la detección de una infección por el virus B reciente en la cual el HB_sAg ya se ha negativizado. El tipo IgG aumenta más tardíamente y persiste prácticamente durante toda la vida.

La presencia del ADN viral en suero es un marcador de replicación viral y se asocia con enfermedad activa y alta infecciosidad. Generalmente se detecta en conjunción con el HBeAg, negativizándose éste después de la desaparición del ADN.

Durante la fase de recuperación de la infección aguda se detectan los anticuerpos anti-HBe y anti-HBs, aunque este último puede tardar en aparecer.

Epidemiología

Variabilidad geográfica

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que tres cuartas partes de la población mundial vive en áreas donde existe un nivel significativo de infección por VHB .

De esta forma, se considera que el mundo puede ser dividido en:

1. Zonas de elevada prevalencia de virus B, o de alto riesgo (estado de portador entre 5-20 %), como sudeste de Asia, China, África subsahariana, Alaska y Groenlandia.
2. Zonas de prevalencia intermedia o de riesgo moderado (estado de portador entre 1-5 %), Europa del este y mediterránea, África del norte y América del sur y central.

3. Zonas de baja prevalencia o de bajo riesgo (0,1-1 %), representado por Europa occidental y Países Nórdicos, Australia, Nueva Zelanda y América del norte.

El número de portadores en todo el mundo se estima actualmente en 300 millones, de los cuales el 25 % tienen riesgo de padecer secuelas como cirrosis o hepatocarcinoma.

Transmisión

El virus B se ha detectado en todos los fluidos y secreciones corporales, pero no en las heces. Por tanto, la transmisión tiene lugar de forma parenteral , a través del contacto con sangre u otros fluidos o secreciones. Puesto que el virus está presente en la saliva en pequeñas cantidades, la transmisión puede ocurrir a través de mordiscos (inoculación), o de contacto directo con mucosas, pero no a través de exposición oral indirecta (como juguetes o utensilios de mesa).

La transmisión percutánea ocurre a través de contacto de sangre u otros productos contaminados con sangre a través de disruptions de la piel o de las membranas mucosas. En consecuencia, la transmisión por vía sexual (tanto homosexual como heterosexual) es importante.

El mecanismo preciso que se produce en instituciones cerradas (como instituciones para retrasados mentales) y en los contactos familiares, parece ser la transmisión percutánea indetectada (lesiones inaparentes en la piel, o contacto directo con mucosas), o también a través de insectos vectores.

Los órganos trasplantados también pueden actuar como vectores.

La transmisión perinatal sigue siendo la mayor vía de adquisición del virus B en todo el mundo y se produce principalmente a través de contacto o deglución de sangre o líquido amniótico contaminado durante el parto. Todos los hijos de madre portadora presentan riesgo, pero la infección se adquiere predominantemente en los casos en los que la madre presenta cantidades elevadas de ADN del VHB en el suero. Si la madre es HBeAg positiva, hasta el 95 % de los recién nacidos son infectados. En el caso de que la madre sea HBeAg negativa, esto ocurre en el 20 %, pero el riesgo de padecer una hepatitis grave es mayor que en hijos de madre HBeAg positiva, bien por una mutación precore o porque no ha habido paso transplacentario de HBeAg durante el embarazo, un posible inductor de tolerancia en el niño .

Las formas clásicas de transmisión percutánea, como son: la postransfusional (rara en la actualidad), formas de vida de especial riesgo (drogadicción, prostitución, etc.) y la exposición laboral, también pueden constituir un porcentaje, aunque menor, de adquisición del virus B en la infancia.

En resumen, en los niños, las situaciones de especial riesgo de infección por el virus B son:

1. Recién nacidos de madres portadoras.
2. Niños inmigrantes o adoptados de áreas de elevada prevalencia.
3. Adolescentes drogadictos o con prácticas de riesgo (tatuaje, piercing , etc.).
4. Niños reclusos en instituciones.

Enfermedad y sus posibilidades evolutivas

La historia natural de la infección por VHB es muy variable y dependiente del sistema inmunitario, la edad a la cual se adquiere la infección y los factores genéticos del huésped⁵.

Hepatitis aguda

No hay nada específico en la sintomatología de la hepatitis B aguda. El período de incubación varía desde unas pocas semanas hasta 6 meses dependiendo de la cantidad de virus en estadio replicativo en el momento del contagio.

Aproximadamente el 70 % de los pacientes con hepatitis B aguda tienen una forma subclínica o anictérica, mientras que el 30 % desarrolla hepatitis icterica.

El curso típico de esta última presenta 3 fases características:

1. Período prodrómico. Precede a la aparición de la ictericia en 1-2 semanas y en ocasiones aparecen manifestaciones no hepáticas, muchas de tipo vasculítico, como la acrodermatitis papulosa de Gianotti-Crosti. En él aparecen fiebre, mialgias, manifestaciones digestivas y/o respiratorias, astenia, anorexia y, a veces, artralgias.
2. Período icterico. La sintomatología del período anterior remite cuando aparece la ictericia. Esta se ve precedida por la coluria. En los niños suele ser muy leve y no se acompaña de prurito. Existe hepatomegalia ligeramente dolorosa y discreta esplenomegalia. Suele durar por término medio una semana.

3. Período de convalecencia. En los niños es muy corto, con vuelta a su actividad habitual en una semana, mientras que, en los adolescentes, se prolonga con astenia y anorexia que puede llegar a durar de 1 a 3 meses.

En general, la elevación de las transaminasas, que suele ser de por lo menos 10 veces el valor normal, sucede de forma conjunta con la positividad del HB_sAg y desaparece al mismo tiempo que él.

En adultos, la hepatitis fulminante a causa de una infección por el virus B ocurre en menos del 1 % de los casos, siendo aún más raro en los niños. Es más frecuente en caso de coinfección con el virus de hepatitis delta.

Hepatitis crónica

Aunque los factores virales influyen (como es el genotipo del virus), la edad de adquisición de la infección es el principal factor determinante de la cronicidad. La edad a la cual el individuo se infecta se correlaciona también con la presentación clínica y su evolución en la gran mayoría de casos.

Así, en los pacientes adultos con sistema inmunológico competente se ocasiona una hepatitis aguda, con sólo de 5 a 10 % de evolución a cronicidad. De forma diferente, hasta el 95 % de los recién nacidos infectados se hacen portadores crónicos y, generalmente, desarrollan sólo infección subclínica por su sistema inmunitario inmaduro. Esta progresión hacia la cronicidad va decreciendo con la edad, de forma que el 20 % de niños preescolares evolucionan a ella, y del 5 al 10 % de escolares.

Hepatitis fulminante por virus herpes simple tipo I

Hay más de 100 especies conocidas de virus Herpes (VH). Solo 8 afectan a los humanos: VH simple tipos 1 y 2, virus varicela-zoster, CMV, virus de Epstein-Barr, VH 6 , VH 7 humano y virus de sarcoma de Kaposi. Las manifestaciones más frecuentes de los virus herpes simple tipos 1 y 2 son las cutáneomucosas. La hepatitis como manifestación de infección por virus herpes simple, es rara, afecta generalmente a individuos inmunodeprimidos, su diagnóstico es difícil y su curso es rápido y generalmente fatal.

La hepatitis por VH es un diagnóstico clínico difícil. Debe considerarse en cualquier caso de hepatitis en pacientes inmunodeprimidos. La histología e IHQ es fundamental para su diagnóstico. En caso de sospecha debe iniciarse rápidamente tratamiento con aciclovir debido al curso rápido y fatal de la enfermedad.

Hepatitis por virus Epstein-Barr

El diagnóstico se establece con la prueba de Paul-Bunnell, que detecta los anticuerpos heterófilos, sigue siendo la prueba más sencilla y rápida. Cuando el resultado es negativo debe recurrirse a la investigación de los anticuerpos específicos anti-VEB (VCA, EBNA, EA).(31,42)

El diagnóstico diferencial se establece con infección por CMV, en donde no se encuentran linfocitosis atípica y sólo cursa con astenia y fiebre. La hepatitis A se puede acompañar de linfocitosis atípica, con elevación de las transaminasas, y posteriormente ictericia. El herpes virus número 6 puede causar un cuadro indistinguible de la mononucleosis infecciosa por VEB.(22)

El mecanismo por el cual el virus Epstein-Barr produce hepatitis se mantiene incierto. Se cree que el virus infecta a células T (CD 8), las cuales perpetúan la activación de más células T y se acumulan en el hígado provocando inflamación en el parénquima hepático con el consiguiente aumento en las transaminasas. (68-70)

Cabe señalar que en la mononucleosis infecciosa es relativamente frecuente que se produzca elevación de las transaminasas en el curso de la enfermedad, aproximadamente en el 80% de los casos, mientras que la ictericia sólo se presenta en 5-6.6%. En pacientes sin ictericia las transaminasas disminuyen sus títulos a lo normal en alrededor de un mes, mientras que en los pacientes con hepatitis severa permanecen elevadas por más de un mes. La bilirrubina total se encuentra marcadamente elevada en los pacientes con hepatitis severa con picos promedio de (8.7-19.8 mg/dL) a los 17-29 días de inicio de la sintomatología. La ictericia tiende a desaparecer después de dos meses. En los pacientes con mononucleosis infecciosa sin ictericia el número de copias de DNA-VEB se mantiene indetectable después de un mes, en contraste con los que desarrollan hepatitis grave, donde persisten las copias detectables hasta después de dos meses.(33,45,58-61).

Se ha reportado en diversos estudios que una carga detectable de DNA-VEB, y una infección de los linfocitos T se encuentran en relación con la producción de hepatitis. No hay evidencia de que el VEB produzca hepatopatía crónica o cirrosis hepática, aunque sí puede presentarse hepatitis granulomatosa.(68,70) Si se presenta hepatitis por VEB, cursa con ictericia intensa y excepcionalmente con hepatitis fulminante que pudiese ser la primera manifestación de la enfermedad.(25,31,32).

En cuanto a la hepatitis por Epstein-Barr, los glucocorticoides tienen la propiedad de disminuir la bilirrubinemia y las transaminasas séricas, favorecen la desaparición de la astenia pero no influyen sobre la regeneración hepatocitaria. La combinación de aciclovir con metilprednisolona no ha influido sobre la duración de los síntomas, ni en el pronóstico de la enfermedad. No hay tratamiento específico para la hepatitis por virus Epstein-Barr.(55,66).

Pronóstico de la hepatitis fulminante.-

Existen diversos factores pronósticos en la HF. De entre ellos destacan la edad (desfavorable en niños de 10 años de edad y en adultos mayores de 40 años), el curso clínico (los casos fulminantes o hiperagudos, es decir aquellos de presentación más rápida y aparentemente progresiva tiene mejor pronóstico que los casos subfulminantes o subagudos en los que la evolución es más tórpida), el grado de encefalopatía (desfavorable cuanto más avanzado), la presencia de ciertas complicaciones como insuficiencia renal o respiratoria, infecciones bacterianas o fúngicas, o el desarrollo de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (22,23,24,25).

Las determinaciones analíticas muestran un valor pronóstico importante. El descenso de la tasa de protrombina, constituye un criterio diagnóstico de HF y correlaciona con la mortalidad. El factor V, muy utilizado en Francia, tiene un significado pronóstico similar. La hiperbilirrubinemia se asocia con mala evolución, la determinación de la alfa-fetoproteína a mayores niveles se asocian con una mejor evolución, la proteína Gc, y los niveles de fósforo sérico se consideran factores de mal pronóstico.

Algunos estudios han utilizado pruebas de imagen que muestran el grado de atrofia hepática, como la tomografía computarizada abdominal (26, 27). El examen de la biopsia hepática no constituye un buen método pronóstico, debido al posible error de muestra (el espécimen obtenido no es representativo del estado de todo el órgano); no obstante, en ocasiones puede ser extraordinariamente útil como por ejemplo en HF causadas por infiltración tumoral, en las que un diagnóstico oportuno determina el tratamiento adecuado descartando el trasplante hepático urgente (28).

La HF por paracetamol tiene factores pronósticos específicos, descritos hace años por el King's College Hospital de Londres, que se utilizan como criterios de trasplante urgente en la hepatitis fulminante no producida por acetaminofen, los siguientes parámetros son indicativos de muerte inminente(Mortalidad: Letal 80-90%): Edad menor de 10 años (y > 40), No A ni B, ni C ni halotane, ni medicamentos, Ictericia presente desde una semana antes de la encefalopatía, Tiempo de Protrombina mayor a 50 segundos, Bilirrubinas por arriba de 300 mmol/L (17,5 mg/dL), edema cerebral, falla renal, insuficiencia respiratoria, sangrado y sepsis reducen aún más las posibilidades de supervivencia (29). La adición de los niveles de lactato parece mejorar estos criterios (30).

Hasta el momento presente el resto de etiologías de HF utilizan criterios comunes para indicar trasplante urgente, basados en factores pronósticos mencionados anteriormente. Los más utilizados son los del King's College Hospital (31) y los descritos por el grupo de

Clichy (32). En España se usan criterios más simples, basados en el curso clínico (fulminante o subfulminante) y el nivel de encefalopatía (21).

Además de todos los factores mencionados, la etiología de la HF posee “per se” un valor pronóstico muy importante. Así, las HF por fármacos debidas a mecanismos idiosincráticos o por hipersensibilidad (de las cuales sería un paradigma el halotano) tienen una mortalidad prácticamente del 100 %, al igual que las HF de origen indeterminado o a una enfermedad de Wilson, mientras que en las HF debidas a virus de la hepatitis A o E, o al paracetamol (incluso sin tratamiento específico) se asocian a supervivencias espontáneas de más del 50 %. De hecho, uno de los criterios del KCH para indicar trasplante hepático urgente es la etiología mencionada en primer lugar (causas idiopáticas o reacciones a fármacos). La HF por virus B y otras etiologías menos frecuentes tendrían un pronóstico intermedio (22, 24, 25).

El mecanismo por el cual una hepatitis aguda B sufre un curso fulminante se considera debido a una excesiva reacción del sistema inmunológico del individuo frente al VHB, con lisis masiva de los hepatocitos infectados, aunque se han descrito pequeñas epidemias de HF por virus B debidas a una mutante “HBsAg-minus” (75). Es un hecho sabido que, con mayor frecuencia que en las hepatitis agudas de curso común, el HBsAg puede ser negativo en la HF por VHB, siendo el único marcador de infección aguda la presencia de anticuerpos de clase IgM contra el antígeno del “core” (IgM anti-HBc). El mecanismo mencionado (reacción inmunológica excesiva, y no infección por un virus especialmente agresivo o un inóculo o replicación viral más intensa) hace que no se recomiende tratamiento antiviral en la HF debida al VHB. No obstante, en ocasiones puede ser muy difícil diferenciar esta situación de una reactivación grave de una infección crónica por VHB desconocida previamente, indistinguible tanto desde el punto de vista clínico como serológico (65). En estos casos, la replicación viral del VHB suele ser muy elevada, al contrario de lo que ocurre en las hepatitis agudas fulminantes por VHB. Las reactivaciones pueden ser espontáneas, o tras tratamiento inmunosupresor (habitualmente quimioterapia por neoplasias sólidas, linfomas o leucosis) (56). En estas reactivaciones el tratamiento antiviral con lamivudina puede ser eficaz, especialmente si se administra de forma precoz. Por ello, en casos de duda entre ambas situaciones (HF por VHB o reactivación de infección crónica) debe iniciarse siempre tratamiento precoz con lamivudina. En individuos portadores del HBsAg sin daño hepático que van a recibir quimioterapia debe utilizarse igualmente lamivudina como profilaxis de una posible reactivación de una infección por VHB que puede cursar como una HF (46). Se han descrito casos de HF por VHB en pacientes HBsAg negativo, anti-HBc positivo que reciben quimioterapia, lo cual hace pensar en la posible indicación de administrar lamivudina profiláctica (37). El mecanismo por el cual aparece una infección

aguda B en estos casos se atribuye a la persistencia de cantidades mínimas de virus que son capaces de reactivarse debido al tratamiento inmunosupresor, incluso en individuos con hepatitis por VHB curada (HBsAg negativo). Esta situación sería similar a la de los receptores anti-HBc negativo de un trasplante hepático procedente de un donante anti-HBc positivo, en los que la hepatitis B “de novo” es frecuente y potencialmente grave, y en los que la administración de lamivudina es eficaz (38). En aquellos casos de reactivación del VHB en pacientes que están en tratamiento con lamivudina debe iniciarse tratamiento con adefovir dipivoxilo (29).

En la actualidad la HF por virus delta es muy poco frecuente. No se dispone de tratamiento específico, aunque el pronóstico de la HF por virus delta parece ser mejor que el de la HF por VHB. Tampoco se dispone de tratamiento específico para la HF por virus A, E o C. Este último agente es causa muy excepcional de HF, al menos en países occidentales, mientras que en Asia parece algo más frecuente. Existen evidencias que sugieren que el riesgo de HF por virus A era muy superior en portadores del virus C, por lo que algunos autores recomiendan vacunar contra el virus A, a los pacientes con infecciones crónicas por virus C (20). Es obvio que los programas de vacunación universal contra el virus A y B deberán asociarse en un futuro a una disminución de los casos de HF debidos a estos agentes y al virus delta.

De forma excepcional algunos virus tales como el citomegalovirus, parvovirus, virus del herpes y otros, son capaces de provocar cuadros de hepatitis aguda que cursan con signos de gravedad. Es importante reconocer la posibilidad de una HF por virus del herpes. Suelen cursar con fiebre alta y con muy notables aumentos de las transaminasas. En estos casos, el tratamiento con aciclovir debe iniciarse ante la sospecha clínica, sin esperar a la confirmación serológica (45,72).

3. JUSTIFICACION

La HF es la disfunción hepatocelular grave con desarrollo de encefalopatía y coagulopatía en pacientes sin enfermedad hepática previa, en un lapso menor a 8 semanas, desde el inicio de los signos y/o síntomas. Se involucran múltiples órganos y presenta alta mortalidad tanto en niños como adultos. Las causas son variadas y las diferencias en la distribución porcentual de las diferentes etiologías en el mundo son extraordinariamente diversas. La causa etiológica de la HF dirige el tratamiento a seguir aunado al pronóstico. En América el origen viral es la causa mas frecuente presentando variación en el tipo viral, mientras que en Europa la administración de medicamentos es la causa principal. En México en 1979 se reporto un estudio donde la causa mas frecuente de HF fue el virus de la Hepatitis A, lo cual es alarmante ya que el 43% de la enfermedad es causada por este tipo.

Realizar estudios exploratorios sobre la causa más frecuente de HF en población pediátrica en México, podría ser el origen para establecer estrategias de promoción y prevención, en los programas nacionales de salud para mejorar el pronóstico o disminuir las muertes a causa de esta entidad fatal en este grupo de población.

Objetivo general

Se determinó la causa etiológica frecuente en los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” entre 1986 y 2007 por medio de la revisión de expedientes y estudios histopatológicos.

Objetivos particulares

Se determinó en los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” como causa la administración de antibióticos, analgésicos, salicilatos, antivirales, antidepresivos, antiepilépticos, hipoglucemiantes drogas, anestésicos, enfermedades metabólicas, autoinmunes e ingesta de hongos silvestres por medio de la historia clínica y estudios serológicos.

Se determinó en los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” como causa la presencia de neoplasias malignas por medio del estudio histopatológico o autopsia.

Se determinó en los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” como causa el tipo de virus hepatotrópico o herpes virus (Epstein Barr, herpes simple) por medio de reacciones Inmunohistoquímica en el tejido hepático de biopsias o autopsia.

Se determinó en los pacientes pediátricos atendidos por hepatitis fulminante en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr. Federico Gómez” como causa la presencia de citomegalovirus por PCR en tejido hepático de biopsias o autopsia.

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio:

Este es un estudio descriptivo, Abierto, Observacional.

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Estudio retrospectivo y transversal

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

- **Casos pediátricos (20 días de nacido a 14 años de edad) diagnosticados clínicamente como Hepatitis Fulminante.**
- **Historia clínica completa.**
- **Laminillas de estudio histopatológico de biopsia o autopsia donde se emitió**
- **Diagnostico de neoplasia maligna como etiología de HF.**
- **En caso de que se requiera material de biopsia o autopsia (bloques de parafina con material adecuado y suficiente) para estudios de Inmunohistoquímica y/o PCR**

6.4. Variables

Variables Independientes:

Edad con escala intervalar, sexo con escala nominal, causa etiológica con escala nominal, factores de riesgo con escala nominal.

Variables Dependientes

Supervivencia con escala nominal.

6.5. Tamaño de la Muestra

Todos los casos pediátricos de Hepatitis fulminante diagnosticados por clínica y/o estudio histopatológico (biopsia hepática y/o autopsia) en el periodo de 1986 a 2007 en los Hospitales “Dr. Manuel Gea González” y Hospital Infantil de México “Dr Federico Gómez”.

6.6. Análisis Estadístico

Se utilizará estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

6.7. Descripción Operativa del Estudio

Se revisaron 1500 expedientes clínicos, encontrando un total de 49 que cumplieron con los criterios de selección de muestra, de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis fulminante de los años 1986 a 2007.

7. RESULTADOS

Se revisaron un total de 1500 expedientes, 600 correspondieron al Hospital General “Dr. Manuel Gea González” y 900 del Hospital Infantil “Dr. Federico Gómez. El total de casos que cumplieron con los criterios de selección de nuestro estudio fueron 49. El porcentaje mayor de casos (29) correspondió a sexo masculino. Con respecto a la edad en meses, el 68.26% de los niños de este estudio tienen entre 1 y 111 meses, lo que nos refiere una dispersión amplia de nuestra población. El diagnóstico clínico emitido en el 71% de los casos fue consistente con el histopatológico (tabla 1).

De estos 49 casos, en 35 la etiología viral fue confirmada por inmunohistoquímica, el 57% (28) casos correspondieron a Virus de Hepatitis A y el 14% (siete casos) al Virus de Hepatitis B, en otros cuatro casos por la técnica de PCR se identificó otro tipo de virus (Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes simple y E. Coli). Con la historia clínica y la correlación del estudio histopatológico se determinó que el 8% el factor desencadenante fueron medicamentos (Paracetamol, Ácido valproico, Difinilhidantoína), el 2% se originó a partir de la ingesta de hongos (*Amanita phalloides*) y el 8% restante se asoció a dos enfermedades en particular (Enfermedad de Wilson y Galactosemia.)

Tabla 1. Caracterización de la población estudiada en el Hospital “Dr. Manuel Gea González” y del Hospital Infantil “Dr. Federico Gómez

Característica	Nº de casos
Sexo	
Mujer	20 (41%)
Hombre	29 (59%)
Edad en meses	Media de 56 meses Mediana 32 meses Moda 24 meses DS 55,735 Rango de 167 meses Mínimo 1 mes Máximo 168 meses
Diagnóstico	
Clínico = Histológico	35 (71%)
Clínico ≠ Histológico	14 (29%)
Etiología	
VHA (inmunohistoquímica)	28 (57%)
VHB (inmunohistoquímica)	7 (14%)
Otros Virus (PCR)	4 (8%)
Medicamentos (Historia Clínica)	4 (8%)
Hongos (Histopatológico)	2 (4%)
Otras causas (Clínico e Hx)	4 (8%)

Por medio de nuestros resultados se determinó que la causa más frecuente de hepatitis en la población pediátrica del año 1986 al año 2007 de los tres casos únicos en el Hospital General Dr. Manuel Gea González fue por Virus de hepatitis A mientras que en el Hospital Infantil Dr. Federico Gómez de los 46 casos fueron causadas principalmente por Virus de Hepatitis A en 25 de estos, 7 fueron por virus de Hepatitis B, 4 por Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes Virus Simple E. Coli, 2 por ingesta de *Amanita phalloides*, y 4 debido a Enfermedad de Wilson y Galactosemia.

No se encontró como factor etiológico neoplasia.

8. DISCUSION

Tras el procedimiento de revisión de 49 casos que cumplieron con criterios de estudio de los Hospitales Dr. Manuel Gea González e infantil Dr. Federico Gómez entre los años 1986 a 2007 se encontró por medio de expedientes clínicos y estudios histopatológicos que la principal etiología de Hepatitis fulminantes fue la infección por Virus de la Hepatitis A con un numero de 15 casos en hombres y 13 mujeres que corresponde a 57%, en segundo lugar fue la infección por Virus de la Hepatitis B con 5 casos en hombres y 2 en mujeres correspondiendo a 14.28%, otros virus como Citomegalovirus, Epstein Barr, Herpes simple, como bacterianas por E. Coli fue un 8%, así como tóxicas por paracetamol, acido Valproico, Difenilhidantoína, el 8%, por ingesta por hongos(*Amanita phalloides*) 4% y las metabólicas como Enfermedad de Wilson 6% y galactosemia 2% respectivamente del total de casos sujetos a revisión.

9. CONCLUSIONES

- 1. La planificación de nuevos programas de salud sobre vacunación de hepatitis A y B.**
- 2. Personalizar cada caso tomando en cuenta: edad, peso del paciente para dosificación adecuada de cada fármaco.**
- 3. Verificar signos de intoxicación y realizar una buena historia clínica.**
- 4. Dar como un tratamiento el transplante hepático para elevar la sobrevida de dichos pacientes.**

10. PERSPECTIVAS

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio se podría plantear una nueva estrategia de vacunación contra el Virus de la hepatitis A y B en México, y hacer una revisión más amplia en los diferentes Hospitales federales de la ciudad de México unificando criterios y saber si coincide con nuestro estudio y con la literatura mundial, así poder prevenir esta entidad en este grupo de edad, tan vulnerable. En cuanto la hepatitis dada por administración de paracetamol y otros fármacos hacer énfasis a los médicos tratantes que todo fármaco de acuerdo a literatura puede dar reacciones adversas muy variadas de paciente a paciente que aun en dosis adecuadas se dio esta patología, por lo que se deben hacer cursos de actualización y consientizar a la población sobre la donación de órganos así como la vacunación de sus hijos.

11. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Postoperative fulminant varicella zoster virus hepatitis with fatal outcome: a case report. *Zeitschrift Für Gastroenterologie [Z Gastroenterol]* 2008 Jan; Vol. 46 (1), pp. 45-7.
- 2.- The beneficial effect of N-acetylcysteine and ciprofloxacin therapy on the outcome of ischemic fulminant hepatic failure. *Digestive Diseases And Sciences [Dig Dis Sci]* 2007 Dec; Vol. 52 (12), pp. 3507-10.
- 3.- The incidence of sporadic viral hepatitis in North India: a preliminary study. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT [Hepatobiliary Pancreat Dis Int]* 2007 Dec; Vol. 6 (6), pp. 596-9.
- 4.- A case of fulminant hepatic failure secondary to hepatic metastasis of small cell lung carcinoma *The Korean Journal Of Hepatology [Korean J Hepatol]* 2007 Dec; Vol. 13 (4), pp. 565-70.
- 5.- A surgical model of fulminant hepatic failure in rabbits. *The Liver [Liver Int]* 2007 Dec; Vol. 27 (10), pp. 1333-41.
- 6.- Time to review the selection criteria for transplantation in paracetamol-induced fulminant hepatic failure? *Liver Transplantation: Official Publication Of The American Association For The Study Of Liver Diseases And The International Liver Transplantation Society [Liver Transpl]* 2007 Dec; Vol. 13 (12), pp. 1762-3.
- 7.- Fulminant hepatitis from herpes simplex virus type 2 in an immunocompetent adult. *Transplant Infectious Disease: An Official Journal Of The Transplantation Society [Transpl Infect Dis]* 2007 Dec; Vol. 9 (4), pp. 323-6. Date of Electronic Publication: 2007 Jul 01.
- 8.- Fulminant hepatic failure in an African setting: etiology, clinical course, and predictors of mortality. *Digestive Diseases And Sciences [Dig Dis Sci]* 2007 Nov; Vol. 52 (11), pp. 3266-9.

- 9.- **Successful liver transplant in an HCV-infected haemophiliac patient with fulminant hepatic failure** *Haemophilia: The Official Journal Of The World Federation Of Hemophilia [Haemophilia]* 2007 Nov; Vol. 13 (6), pp. 767-9.
- 10.- **Fulminant hepatic failure in chronic hepatitis B on withdrawal of corticosteroids, azathioprine and infliximab for Crohn's disease.** *Inflammatory Bowel Diseases [Inflamm Bowel Dis]* 2007 Nov; Vol. 13 (11), pp. 1453-4.
- 11.- **Reply: To MELD or not to MELD: Early assessment of prognosis in fulminant hepatic failure.** *Liver Transplantation: Official Publication Of The American Association For The Study Of Liver Diseases And The International Liver Transplantation Society [Liver Transpl]* 2007 Nov; Vol. 13 (11), pp. 1619-20.
- 12.- **Italian experience of pediatric liver transplantation.** *Pediatric Transplantation [Pediatr Transplant]* 2007 Nov; Vol. 11 (7), pp. 755-63.
- 13.- **Outcome of emergency liver transplantation including mortality on the waiting list: a single-center experience.** *Transplantation Proceedings [Transplant Proc]* 2007 Nov; Vol. 39 (9), pp. 2781-4.
- 14.- **Sensitization to Fas-mediated apoptosis by dengue virus capsid protein.** *Biochemical And Biophysical Research Communications [Biochem Biophys Res Commun]* 2007 Oct 19; Vol. 362 (2), pp. 334-9.
- 15.- **The MELD scoring system for predicting prognosis in patients with severe hepatitis after plasma exchange treatment.** *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT [Hepatobiliary Pancreat Dis Int]* 2007 Oct; Vol. 6 (5), pp. 492-6.
- 16.- **Successful living-donor liver transplantation in a 3-year-old boy with fulminant hepatic failure and aplastic anemia.** *Transplantation [Transplantation]* 2007 Sep 15; Vol. 84 (5), pp. 668-9.
- 17.- **Combination adefovir-lamivudine prevents emergence of adefovir resistance in lamivudine-resistant hepatitis B.** *Journal Of Gastroenterology And Hepatology [J Gastroenterol Hepatol]* 2007 Sep; Vol. 22 (9), pp. 1500-5. Date of Electronic Publication: 2007 Aug 06.

- 18.- Celiac dissection after blunt abdominal trauma complicated by acute hepatic failure: case report and review of literature. *Journal Of Vascular Surgery: Official Publication, The Society For Vascular Surgery [And] International Society For Cardiovascular Surgery, North American Chapter [J Vasc Surg]* 2007 Sep; Vol. 46 (3), pp. 576-80.
- 19.- Selective suppression of NF-kBp65 in hepatitis virus-infected pregnant women manifesting severe liver damage and high mortality. *Molecular Medicine (Cambridge, Mass.) [Mol Med]* 2007 Sep-Oct; Vol. 13 (9-10), pp. 518-26.
- 20.- Fulminant hepatic failure: etiology and indications for liver transplantation. *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication Of The European Dialysis And Transplant Association - European Renal Association [Nephrol Dial Transplant]* 2007 Sep; Vol. 22 Suppl 8, pp. viii5-viii8.
- 21.- Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy [Pharmacotherapy]* 2007 Sep; Vol. 27 (9), pp. 1219-30.
- 22.- Fulminant hepatic failure in a case of autoimmune hepatitis in hepatitis C during peg-interferon-alpha 2b plus ribavirin treatment. *World Journal Of Gastroenterology: WJG [World J Gastroenterol]* 2007 Aug 28; Vol. 13 (32), pp. 4394-7.
- 23.- Fulminant hepatic failure secondary to erlotinib. *Clinical Gastroenterology And Hepatology: The Official Clinical Practice Journal Of The American Gastroenterological Association [Clin Gastroenterol Hepatol]* 2007 Aug; Vol. 5 (8), pp. 917-20. Date of Electronic Publication: 2007 Jul 10.
- 24.- Fulminant hepatic failure: a Portuguese experience. *European Journal Of Gastroenterology & Hepatology [Eur J Gastroenterol Hepatol]* 2007 Aug; Vol. 19 (8), pp. 665-9.
- 25.- [EBV-induced fulminant hepatic failure: favorable outcome after liver transplantation]Hépatite fulminante à virus Epstein-Barr: évolution favorable après transplantation hépatique. *Gastroentérologie Clinique Et Biologique [Gastroenterol Clin Biol]* 2007 Aug-Sep; Vol. 31 (8-9 Pt 1), pp. 725-8.

- 26.- Serum levels of stem cell factor and thrombopoietin are markedly decreased in fulminant hepatic failure patients with a poor prognosis. *Journal Of Gastroenterology And Hepatology [J Gastroenterol Hepatol]* 2007 Aug; Vol. 22 (8), pp. 1265-70.
- 27.- Fulminant hepatic failure following measles. *The Pediatric Infectious Disease Journal [Pediatr Infect Dis J]* 2007 Aug; Vol. 26 (8), pp. 766-7.
- 28.- Fulminant hepatic failure in northern Brazil: morphological, immunohistochemical and pathogenic aspects of Lábrea hepatitis and yellow fever. *Transactions Of The Royal Society Of Tropical Medicine And Hygiene [Trans R Soc Trop Med Hyg]* 2007 Aug; Vol. 101 (8), pp. 831-9. Date of Electronic Publication: 2007 Jun 12.
- 29.- Outcomes after identical and compatible orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure: a single center experience in UK. *Transplant International: Official Journal Of The European Society For Organ Transplantation [Transpl Int]* 2007 Aug; Vol. 20 (8), pp. 659-65. Date of Electronic Publication: 2007 Mar 01.
- 30.- Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals Of Internal Medicine [Ann Intern Med]* 2007 Jul 3; Vol. 147 (1), pp. 28-33.
- 31.- Acute liver failure following therapeutic paracetamol administration in patients with muscular dystrophies. *Anaesthesia [Anaesthesia]* 2008 Jan; Vol. 63 (1), pp. 89-91.
- 32.- Molecular characterization of hepatitis A virus in children with fulminant hepatic failure in Argentina. *The Liver [Liver Int]* 2008 Jan; Vol. 28 (1), pp. 47-53
- 33.- Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *En Progress in Liver Diseases*, popper H, Schaffner F eds. New York, Grune & Stratton 1970:282-305
- 34.- Vaquero J, Blei AT. Etiology and management of fulminant hepatic failure. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:39-47
- 35.- Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081-1085.

- 36.- Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. In Oxford Textbook of Clinical Hepatology, Second Edition. Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M and Rodés J Eds. Oxford Medical Publications, Oxford 1999;1341-1372
- 37.- Fernández Hernández JA, Robles Campos R, Hernández Marín C, Hernández Agüera Q, Sánchez-Bueno F, Ramírez Romero P et al. Fracaso hepático fulminante y trasplante hepático. Experiencia del Hospital Virgen de la Arrixaca. Gastroenterol Hepatol 2003;26:333-340
- 38.- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;97:439-445
- 39.- Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. Lancet 2002;359:558-563
- 40.- Bernuau J. Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. J Hepatol 2004;41:152-155
- 41.- Durand F, Bernuau J, Giostra E et al. Wilson's disease with severe hepatic insufficiency: beneficial effects of early administration of D-penicillamine. Gut 2001;48:849-852
- 42.- Sass DA, Shakil AOS. Fulminant hepatic failure. Gastroenterol Clin N Am 2003;32:1195-1211
- 43.- Vento S, Garofano T, Renzini C et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A superinfection in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 1998;338:286-290
- 44.- Davidson DG, Eastham WN. Acute liver necrosis following overdose of paracetamol. Br Med J 1966;5512:497-9.
- 45.- Bromer MQ, Black M. Acetaminophen hepatotoxicity. Clin Liver Dis 2003;7:351-67.
- 46.- Rex DK, Kumar S. Recognizing acetaminophen hepatotoxicity in chronic alcoholics. Postgrad Med 1992;91:241-5.
- 47.- Lauterburg BH, Velez ME. Glutathione deficiency in alcoholics: risk factor for paracetamol hepatotoxicity. Gut 1988;29:1153-7.

- 48.- Cheung L, Potts RG, Meyer KC. Acetaminophen treatment nomogram. *N Engl J Med* 1994;330:1907-8.
- 49.- Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
- 50.- Ash, SR, Caldwell, CA, Singer, GG, et al. Treatment of acetaminophen-induced hepatitis and fulminant hepatic failure by the BioLogic-DT system (abstract). *Hepatology* 1999; 30:552.
- 51.- Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7-year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987-1993). *Gastroenterology* 1995;109:1907-16.
- 52.- Bernal W, Wendon J, Rela M, Heaton N, Williams R. Use and outcome of liver transplantation in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 1998;27:1050-5.
- 53.- Zaror M, Sanhueza E, Reynolds E, Hepp J, Ríos H, Suárez L. Falla hepática fulminante por Amanita phalloides. *Gastr Latinoam* 1999;10:330.
- 54.- Sierralta A, Jeria ME, Figueroa G, Pinto J, Araya JC, San Juan J, Grinbergs J, Valenzuela E. Intoxicación por callampas venenosas en la IX Región. Rol de Amanita gemmata. *Rev Med Chil* 1994;122:795-802.
- 55.- Koppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon* 1993;31:1513-40.
- 56.- Klein AS, Hart J, Brems JJ, Goldstein L, Lewin K, Busuttil RW. Amanita poisoning: treatment and the role of liver transplantation. *Am J Med* 1989;86:187-93.
57. Nakamoto Y, Kaneko S. Mechanisms of viral hepatitis induced liver injury. *Curr Mol Med* 2003; 3: 537-544.
- 58.- Mahoney FJ. Update on diagnosis, management and prevention of hepatitis B virus infection. *Clin Microb Rev* 1999; 12: 351-366.

59. - Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23: 59-68.
60. - Fattovich G. Natural history of hepatitis B. *J Hepatol* 2003; 39: S50-58.
- 61.- Gitlin N. Hepatitis B: diagnosis, prevention and treatment. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 1500-1506.
- 62.- Dienstag JL, Isselbacher KJ. Acute viral hepatitis. En *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th Ed. McGraw-Hill 1998, 1677-1692.
- 63.- Buti Ferret M. Hepatitis vírica aguda. En *Medicina Interna*. Rodés y Guardia. Masson, 1997;1520-1531.
- 64.- Teo EK, Ostapowicz, Hussain M, Lee WM, Fontana RJ, Lok AS. Hepatitis b infection in patients with acute liver failure in the United States. *Hepatology*2001;33:972-976.
65. - Sato S, Suzuki K, Akahane Y, Akamatsu K, Akiyama K, Yunomura K et al. Hepatitis B virus strains with mutations in the core promoter in patients with fulminant hepatitis. *Ann Intern Med* 1995; 122: 241-248.
- 66.- Kerr R, Newsome P, Germain L, Thomson E, Dawson P, Stirling D et al. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 2003; 1:754-759.
- 67.- Fong TL, Di Bisceglie AM, Biswas R, Biswas R, Waggoner JG, Wilson L et al. High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity. *J Med Virol* 1994; 43: 155-158.
68. - Pawlotsky JM. Hepatitis B virus DNA assays (methods and practical use) and viral kinetics. *J Hepatol* 2003; 39: S31-5.
69. - Whalley SA, Murray JM, Brown D, Webster GJM, Emery VC, Dusheiko et al. Kinetics of acute hepatitis B virus infection in humans. *J Exp Med* 2001; 193: 847-853.
70. - Yotsuyanagi H, Yasuda K, Tino S, Moriya K, Shintani Y, Fujie H. Persistent viremia after recovery from self-limited acute hepatitis B. *Hepatology*1998;27:1377-1382.

- 71.- Michalak TI, Pasquinelli C, Guilhot S, Chisari FV. Hepatitis B virus persistence after recovery from acute viral hepatitis. *J Clin Invest* 1994; 93: 230-239.
- 72.- Broderick AL, Jonas MM. Hepatitis B in children. *Semin Liver Dis* 2003; 23:59-68.
- 73.- Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000.
- 74.- Rehermann B, Ferrari C, Pasquinelli C, Chisari FV. The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T-lymphocyte response. *Nat Med* 1996; 2: 1104-1108.
- 75.- Zacarias, J., Rakela, J., Macho, L., Mosley, J.: Estudio de anticuerpos de Hepatitis A en niños. *Bol.Med. Hospital Infantil de Mexico*. 36: 571, 1979.
- 76.- Lee WS y col. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 575-581
- 77.- Lamotrigine and the risk of fulminant hepatic failure. *Lancet [Lancet]* 2007 Dec 22; Vol. 370 (9605), pp. 2101.
- 78.- Viral load speaks little about toll on liver. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International: HBPD INT [Hepatobiliary Pancreat Dis Int]* 2007 Oct; Vol. 6 (5), pp. 483-6.
- 79.- Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Hepatology Research: The Official Journal Of The Japan Society Of Hepatology [Hepatol Res]* 2007 Oct; Vol. 37 Suppl 3, pp. S509.