



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**FACTORES ETIOLÓGICOS DEL SÍNDROME DE REYE  
EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO.**

**T E S I N A**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

**P R E S E N T A:**

**MARIA FERNANDA MUÑOZ VILLAVICENCIO**

**TUTOR: Esp. ROBERTO DE JESÚS MORA VERA**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

Gracias a mi familia, gracias a mi madre, por creer siempre que yo puedo lograr lo que quiera, tus esperanzas en mí son lo que me motiva a crecer y ser mejor cada día. Gracias a mi padre por ser mi mejor amigo y confidente, gracias a mi hermano por hacer mis días más felices, y a mi abuelo porque sin él, tampoco nada de esto habría sido posible. Les debo tanto. Gracias por ser la mejor familia que hay, gracias por su confianza.

Mi deuda con la Universidad Nacional Autónoma de México es enorme y trabajaré todos los días esforzándome por honrar sus enseñanzas, esperando que de ese modo algún día pueda pagarle todo lo que me dio y tal vez jamás lo logre, pues esta Universidad me ha dado profesores, amigos y compañeros a los cuales quiero y admiro, y me ha hecho crecer y madurar como persona.

Gracias UNAM por mis profesores, gracias a Roberto de Jesús Mora Vera, usted no lo sabe, pero existió un punto en la carrera para mí en el que yo pensé que no encontraría algo que me hiciera recuperar el amor por la odontología; gracias a usted, la odontopediatría lo hizo y por eso le estaré siempre agradecida.

Gracias a los amigos que estuvieron siempre ahí para mí y que, en más de una ocasión, sin saberlo, salvaron mis materias, mi cordura en esta carrera. Gracias a Abril, sin tu compañía jamás lo hubiera logrado, gracias porque de algún modo tu y yo estamos sincronizadas, te convertiste en una de las personas más especiales en mi vida. Gracias a Eli, a Qiiqa, a Andy, a Arturo y a todos los que en algún momento me abrazaron y sostuvieron para que todo a mi alrededor no se derrumbara. Gracias 4005, por ser el mejor grupo y permitirme acompañarlos esos 4 años.

Gracias a Gerardo y a Sofi, a ustedes los encontré al final de mi camino... Cuando pensé que iba a sentirme más sola, cuando no estaba buscando a nadie, ustedes me encontraron a mí.

Por último, gracias a mis pacientes, por y para ustedes soy y aprendo.

Gracias Facultad de Odontología, después de ti soy distinta, mejor.

# ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
1. ANTECEDENTES	6
2. DEFINICIÓN	7
2.1. CARACTERÍSTICAS CLINICO-PATOLÓGICAS	7
2.2. ESTADIOS DEL SÍNDROME DE REYE	9
3. DATOS DEMOGRÁFICOS	11
4. EPIDEMIOLOGÍA	12
5. ETIOLOGÍA	13
6. ENFERMEDADES SIMILARES AL SÍNDROME DE REYE O “REYE’S SYNDROME- LIKE ILLNESS”	16
7. SUSTANCIAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE REYE	18
7.1. ACEITE DE MARGOSA	18
7.2. ÁCIDO BONGCRÉQUICO	19
7.3. AFLATOXINAS	20
7.4. CARDO DEL MEDITERRÁNEO	20
7.5. FENOTIAZINAS	21
7.6. HIPOGLICINA	21
7.7. PARACETAMOL	22
7.8. PENTANOATO	23
7.9. SALICILATOS	23
7.10. VALPROATO	24
8. VIRUS ASOCIADOS AL SÍNDROME DE REYE	26
8.1. ADENOVIRUS	26
8.2. CITOMEGALOVIRUS	27

8.3.	DENGUE	28
8.4.	ENTEROVIRUS	29
8.5.	MALARIA O PALUDISMO	30
8.6.	ORTOMIXOVIRUS (Influenza A, B, C)	31
8.7.	ROTAVIRUS	33
8.8.	SARAMPIÓN	34
8.9.	VARICELA ZOSTER	35
8.10.	VIRUS EPSTEIN-BARR	37
9.	FARMACODINAMIA DE LOS SALICILATOS Y SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE REYE	38
	CONCLUSIONES	43
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Reye es un término comúnmente utilizado cuando se habla de reacciones adversas a medicamentos en el ámbito pediátrico, pues ocasionó en su pico de incidencia la muerte del 40% de niños que lo presentaban. Hasta el día de hoy la patogenia de este síndrome no ha podido describirse.

En la actualidad la etiología del síndrome de Reye es motivo de controversia pues, mientras una corriente de autores lo considera como una entidad patológica definida asociada a la aspirina, otros consideran al síndrome de Reye como un término utilizado para describir diferentes enfermedades que cumplen con características similares y que no necesariamente están asociadas a la aspirina e incluso consideran que este factor no debió relacionarse al síndrome de forma tan definitiva.

Se considera que las reacciones adversas en niños a medicamentos o sustancias pueden ser más frecuentes o algo impredecibles en comparación con las de los adultos debido a la falta de pruebas clínicas para la medicación pediátrica, a estados de enfermedad propios de la infancia y a las diferencias de farmacocinética y farmacodinamia.

El presente trabajo tiene por objeto definir el cuadro clínico del síndrome de Reye, su epidemiología y analizar los diferentes factores etiológicos que se han intentado asociar o con los que se han registrado casos incluyendo la aspirina, sustancias y virus; y cómo estos podrían relacionarse con la patogenia del síndrome considerando que aún no se ha podido comprobar ninguno de ellos como factor causal determinante. Y finalmente explicar el término “Enfermedades similares a Reye” y su importancia.

## 1. ANTECEDENTES

En 1963, se describieron en Australia, veintiún casos de encefalopatía aguda no inflamatoria asociada a degeneración grasa del hígado en niños. Se reportó que diecisiete de los veintiún casos fallecieron dentro de los primeros tres días después de su ingreso al hospital. El cuadro de encefalopatía descrito era precedido por malestares asociados a infecciones de las vías aéreas superiores, presentaban hiperpnea, hipoglucemia y niveles elevados de enzimas hepáticas, además de vómito recurrente y deterioro de la conciencia desde estupor hasta estado de coma, en ocasiones seguido por convulsiones.<sup>1-4</sup>

El patólogo australiano Ralph Douglas Kenneth Reye y sus colegas Graeme Morgan y Jim Baral fueron los responsables de describir este cuadro y durante la siguiente década, las características clínico-patológicas previamente descritas fueron reconocidas repetidamente en distintos países del mundo de manera muy similar, sin embargo, la etiología se mostraba diferente en cada uno de ellos:

*“Existen virus implicados en muchas regiones del mundo, pero varían: influenza y varicela en Estados Unidos, influenza y enterovirus en Japón y también dengue y sarampión en Indonesia”.*<sup>5</sup>

Casos similares ya habían sido descritos, pero de manera aislada, desde 1929, sin embargo, el síndrome tomó el nombre de Reye, por ser el primero en encontrar y agrupar estas enfermedades por sus similitudes.<sup>6-8</sup>

Fue en 1965 cuando se encontró una relación entre el uso de salicilatos, como la aspirina, y el síndrome de Reye, y se han realizado extensos estudios que la identifican, sin embargo, no se ha podido demostrar causalidad directa entre las variables, la etiología del síndrome de Reye hasta el día de hoy permanece desconocida. <sup>1,9</sup>

## 2. DEFINICIÓN

El síndrome de Reye es una enfermedad multisistémica bifásica, en su primera fase presenta un cuadro viral que dura algunos días y remite momentáneamente; en la segunda fase presenta una serie de agudos síntomas que siguen un patrón: vómito profuso y sin esfuerzo, desorientación, delirio, hiperventilación, postura de descerebración, coma, convulsiones, y en el 30-40% de los casos, la muerte.<sup>1, 3, 9</sup>

### 2.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés, Centers of Disease Control and Prevention) el diagnóstico de síndrome de Reye se confirma cuando la enfermedad cumple con los siguientes criterios:

- 1) Encefalopatía aguda no inflamatoria que ha sido documentada clínicamente por:
  - a. Alteración de la conciencia.
  - b. Un registro de fluido cerebroespinal que contenga menos o igual a 8 leucocitos/mm<sup>3</sup> o una muestra histológica que compruebe edema cerebral sin inflamación perivascular o meníngea.
- 2) Hepatopatía documentada ya sea por:
  - a. Infiltración grasa del hígado demostrada por una biopsia o necropsia.
  - b. Transaminasas o amonio séricos elevados al menos 3 veces su valor normal.
- 3) Ausencia de razones que expliquen las anormalidades cerebrales y hepáticas.<sup>10</sup>

El síndrome de Reye es una enfermedad multisistémica, las anomalías más consistentes en las pruebas de laboratorio durante los primeros estadios son: las disfunciones hepáticas, las transaminasas séricas, el tiempo de protrombina, los niveles de amonio en sangre elevados, hipoglucemia, que es más común en niños menores de 4 años, entre otras anormalidades metabólicas como niveles elevados de creatinina, ácido úrico, lactato plasmático y varios aminoácidos y ácidos orgánicos. También se presenta acidosis metabólica y alcalosis respiratoria. <sup>1, 3, 9</sup>

Otra complicación menos común pero bastante severa es la pancreatitis aguda; se pueden encontrar concentraciones séricas de amilasa y lipasa. La pancreatitis hemorrágica puede ser fatal.

La característica fundamental del síndrome de Reye es la presencia de acumulación grasa micro vesicular difusa en el hígado, riñones y corazón debido a que la oxidación de los ácidos grasos se ve alterada. Otra característica común es el agotamiento del glucógeno del hígado. Se han encontrado cambios ultraestructurales principalmente en la mitocondria del hígado y cerebro. Mitocondrias inflamadas con distorsión de la estructura de las crestas son características. Los cambios patológicos encontrados en el cerebro son edema cerebral difuso y daño mitocondrial similar al encontrado en el hígado.<sup>3</sup>

El síndrome de Reye no está asociado a alguna causa o factor único y otras condiciones han presentado también síntomas similares de encefalopatía aguda en niños con errores congénitos del metabolismo, desórdenes del metabolismo mitocondrial, defectos en el ciclo de la urea, defectos de oxidación de los ácidos grasos y otros desórdenes de metabolismo intermediario, además de niños expuestos a diferentes tipos de toxinas o incluso insecticidas. <sup>3, 5, 11</sup>

## 2.2 ESTADIOS DEL SÍNDROME DE REYE

El síndrome de Reye es normalmente precedido por un pródromo de enfermedad viral, generalmente de vías superiores o en ocasiones gastrointestinal. A este pródromo se le considera la primera fase de la enfermedad, que irá progresando hacia la segunda etapa y que continuará con el desarrollo de diversos síntomas de encefalopatía, que siguen un patrón de progreso clínico y que el CDC ha descrito en 5 etapas; puede ocurrir entre 12 horas y hasta 3 semanas después de la infección vírica. El primer signo de alerta es la presencia de vómito recurrente cuando el niño se encuentra recuperándose del pródromo, entre 3 y 6 días después de la enfermedad viral.<sup>3, 9, 12, 13</sup>

### Estadio 1

- Vómito copioso y persistente.
- Letargo, pesadillas y somnolencia.
- Confusión.

### Estadio 2

- Estupor, desorientación, agresividad, delirio.
- Hiperventilación, taquicardia.
- Hiperreflexia, signo de Babinski positivo (Figura 1), falta de respuesta apropiada a estímulos nocivos, pupilas dilatadas y lentas.

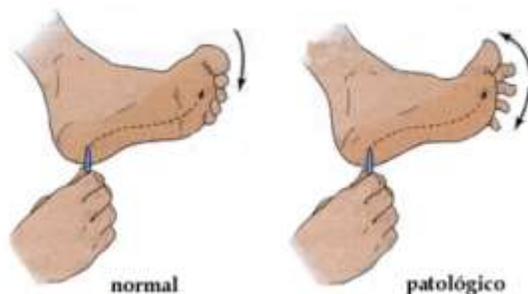


Figura 1. Signo de Babinski<sup>14</sup>

### Estadio 3

- Embotamiento, estado de coma.
- Rigidez por decorticación: es una postura anormal en la cual una persona está rígida con los brazos flexionados, las manos en puños y las piernas derechas. Los brazos están doblados hacia el cuerpo y las muñecas y los dedos están doblados y sostenidos sobre el pecho. (Figura 2)



Figura 2. Rigidez por decorticación.<sup>15</sup>

### Estadio 4

- Respuesta mínima de dilatación pupilar a la luz, o pupilas dilatadas y fijas.
- Desviación ocular desconjugada al reflejo calórico.
- Coma profundo.
- Rigidez por descerebración: postura en la cual los brazos y las piernas se mantienen extendidos, los dedos de los pies apuntando hacia abajo y la cabeza y el cuello arqueados hacia atrás. (Figura 3)



Figura 3. Rigidez por descerebración.<sup>15</sup>

### Estadio 5

- Convulsiones.
- Parálisis flácida, ausencia de reflejos profundos de los tendones, sin respuesta pupilar.
- Paro respiratorio.
- Muerte.<sup>3, 12</sup>

### **3. DATOS DEMOGRÁFICOS**

El síndrome de Reye se desarrolla casi exclusivamente en niños, el género no ha sido reportado como un factor de riesgo y se presenta prácticamente en todas las edades, sin embargo, la mayoría de los casos se producen en niños de entre 4 y 5 años y durante la pubertad; además se concentran durante los meses invernales, de diciembre a abril, lo que coincide con la época de influenza estacional. En Tailandia se presenta durante la época de lluvias.<sup>3, 5</sup>

En Estados Unidos generalmente se presenta más en niños caucásicos, casi el 90% de los niños mayores de un año que desarrollaron el síndrome eran de tez blanca, los menores de un año no lo eran.

El síndrome de Reye se presenta más frecuentemente en zonas rurales y conurbadas. Los niños menores de un año tienden a ser de ciudad mientras que los mayores, de zonas rurales. La razón de estas diferencias no ha sido encontrada.<sup>5, 7, 12, 16</sup>

Al término de esta revisión bibliográfica no se encontraron estadísticas específicas de México.

## 4. EPIDEMIOLOGÍA

La verdadera prevalencia del síndrome de Reye es desconocida en la actualidad puesto que los reportes al CDC ya no son un requisito; sin embargo, se considera como un diagnóstico poco frecuente con menos de 2 casos reportados anualmente desde 1994 en Estados Unidos.

Según encuestas y registros del CDC en Estados Unidos, que comenzaron en 1973, ocurrieron 555 casos de síndrome de Reye entre 1979 y 1980. Entre diciembre de 1980 y hasta noviembre de 1997, se reportaron 1207 casos. La incidencia cayó de un promedio de 100 casos por año en 1985 y 1986 a un promedio de 36 casos por año entre 1987 y 1993. Desde 1991 la incidencia ha caído en picada con 0.2 a 1.1 casos por millón reportados en los Estados Unidos entre 1991 y 1994.<sup>7, 12</sup>

## 5. ETIOLOGÍA

La etiología del síndrome de Reye ha sido sumamente discutida puesto que la patogenia hasta el momento no ha podido definirse; además se tienen numerosos reportes de casos en donde la etiología varía de uno a otro, ya sea por su pródromo viral (se han encontrado hasta 19 virus diferentes<sup>1</sup>), por el fármaco, toxina o sustancia desencadenante, o recientemente por los diferentes desórdenes metabólicos genéticos cuya manifestación es muy similar a la del síndrome de Reye, ignorados o incorrectamente diagnosticados en el pasado. Así pues, se considera que, en vez de ser causado por un factor identificable, se inicia con diferentes mecanismos alternos trayendo como consecuencia una única característica final de hepatoencefalopatía no inflamatoria.<sup>4, 17</sup>

En cuanto a la patogenia se sabe que una infección viral, en la mayoría de los casos, es necesaria para el posterior desarrollo del síndrome, se cree que se desarrolla como una respuesta inmune inusual, determinada por factores genéticos del huésped, pero puede modificarse o desencadenarse por factores externos como lo son los medicamentos, sustancias o toxinas, entre ellas los salicilatos.<sup>1</sup>

La aspirina es el factor de riesgo más mencionado cuando se habla de este síndrome, pero a pesar de la copiosa cantidad de estudios que han encontrado asociación entre el ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye ninguno ha podido demostrar causalidad. Es importante mencionar que debido a la severidad de los síntomas y a la falta de evidencia en contra de la causalidad se decidió que la asociación era suficiente para presentar una advertencia en el etiquetado de la Aspirina® (Figura 4). La relación entre la Aspirina, su uso en niños y el síndrome de Reye es motivo actual de discusión y controversia en diversos artículos.<sup>18</sup>



Figura 4. Etiquetado de la Aspirina en México. <sup>19</sup>

Un gran número de los virus relacionados perturban la función de las células de Kupffer, los macrófagos del hígado, lo que eventualmente resulta en la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$  por sus siglas en inglés), un conocido mediador de toxicidad metabólica. Las citocinas como TNF- $\alpha$  y la interleucina 1 son mediadoras de alteraciones metabólicas similares a las del síndrome de Reye. Estas citocinas se encuentran en cantidades significativas después de infecciones virales o bacterianas y su formación puede ser estimulada por endotoxinas, que en conjunto con los salicilatos o las toxinas ambientales pueden precipitar una enfermedad similar a Reye al reducir la actividad de las enzimas mitocondriales involucradas en la oxidación de ácidos grasos, y resulta en un gran aumento de los ácidos grasos circulantes.<sup>1, 3</sup>

Altas concentraciones de ácidos grasos han demostrado ser tóxicas para las mitocondrias y producen más disfunciones mitocondriales y trastornos metabólicos que desencadenan las características neurológicas del síndrome, como la hiperamonemia, que puede inducir edema de astrocitos y como

consecuencia edema cerebral difuso, y presión intracraneal elevada subsecuente. Se ha sugerido que una interacción entre virus-toxina en un huésped genéticamente susceptible, podría ser necesaria para el desarrollo del síndrome. Cuando Reye y cols. describieron este síndrome por primera vez y realizaron las autopsias correspondientes mencionaron entre sus hallazgos microscópicos: edema de astrocitos, pérdida neuronal, degeneración grasa de riñones e hígado y mitocondrias inflamadas y reducidas en número eventos que se encontrarían repetidamente en el futuro en otros pacientes, los efectos de la enfermedad eran todos similares entre sí, mas no sucedía lo mismo con el agente causal. <sup>3</sup>

En el pasado cuando la mayoría de los casos de síndrome de Reye fueron descritos no se evaluaba la posibilidad de relación a desórdenes metabólicos genéticos actualmente considerados<sup>18</sup> y que tienen en su mayoría las mismas manifestaciones neurológicas y hepáticas y que al encontrarse comenzaron a ser identificadas como “Reye’s Syndrome-like illness” traducido al español como enfermedades similares al síndrome de Reye.

## **6. ENFERMEDADES SIMILARES AL SÍNDROME DE REYE O “REYE´S SYNDROME- LIKE ILLNESS”**

La incidencia del síndrome de Reye desde finales de los años 80 se redujo drásticamente, tan súbitamente como comenzó; y aunque algunos autores le atribuyen este logro al etiquetado de advertencia contra el ácido acetil salicílico<sup>20</sup>, existe otra corriente que sugiere esta desaparición está relacionada al desarrollo de herramientas de diagnóstico para desórdenes metabólicos congénitos.<sup>17, 18</sup>

En la actualidad existen numerosos artículos que reportan casos de enfermedades similares a Reye, y que describen patologías cuyos síntomas son idénticos al síndrome de Reye pero que son explicadas por algún desorden metabólico, en su mayoría relacionados a oxidación de ácidos grasos o defectos en el ciclo de la urea, además de deficiencia primaria de carnitina.<sup>3, 6</sup>

Recordemos que uno de los criterios diagnósticos dados por el CDC es la ausencia de razones que expliquen el daño cerebral y hepático, y esta clase de desórdenes otorgan un factor etiológico a la infiltración grasa y al edema cerebral que en el verdadero síndrome de Reye no podría encontrarse, sin embargo, no existe un síntoma clínico específico que diferencie al síndrome de Reye idiopático de la enfermedad similar a Reye asociada a algún desorden metabólico congénito.<sup>7, 11</sup>

En 2008 Pugliese<sup>4</sup> realizó una revisión donde agrupó las deficiencias metabólicas que podrían confundirse con el síndrome de Reye (Tabla 1).

Gosalakkal<sup>21</sup>, Dinakaran<sup>9</sup>, Tein<sup>6</sup>, Veena<sup>11</sup>, Casteels<sup>17</sup>, entre otros sugieren que ante la presencia de síntomas de síndrome de Reye se realicen evaluaciones para encontrar algún desorden metabólico congénito que lo

Defectos primarios o secundarios de $\beta$ -oxidación	Frecuente
Disfunción de metabolismo de ácidos grasos	Frecuente (correlacionado con defectos de $\beta$ -oxidación)
Desórdenes de ciclo de la urea	Frecuente
Gluconeogénesis deficiente	Frecuente (correlacionado frecuentemente con defectos de $\beta$ -oxidación)
Enfermedades de almacenamiento de glucógeno	Raro (Puede relacionarse con metabolismo de lípidos y carbohidratos)
Defectos de Acetil co-A	Raro (asociado con metabolismo de ácidos grasos)
Deficiencia sistémica primaria de carnitina	Raro
Intolerancia <sup>la</sup> fructosa hereditaria	Raro
Acidemia metilmalónica	Déficit raro que involucra aminoácidos ramificados
Aciduria 3-hidroxi-3-metilglutámica	Déficit raro que involucra aminoácidos ramificados
Deficiencia de piruvato carboxilasa	Déficit raro que involucra metabolismo de biotina
Deficiencia de ornitina carbamoiltransferasa	Déficit raro que involucra metabolismo de varios aminoácidos particularmente glutamina

*Tabla 1. Defectos metabólicos responsables de síndrome similar a Reye o que predisponen a síndrome de Reye. <sup>4</sup>*

explique y en algunos casos ayude a su tratamiento. Según Casteels en la actualidad un caso de síndrome de Reye “verdadero” o idiopático “*rara si es que alguna vez puede describirse como confirmado*”; porque ya sea debido a deficiencias metabólicas, casos asociados a toxinas o sustancias como pesticidas o diversos fármacos, o infecciones víricas, pocos son los casos que permanecen sin factor etiológico comprobable.

A continuación, se describirán en este trabajo algunos de los factores etiológicos mencionados anteriormente relacionados al síndrome de Reye, ya sea en forma de sustancias o virus.

## 7. SUSTANCIAS ASOCIADAS AL SÍNDROME DE REYE

Se considera que las reacciones adversas en niños a medicamentos o sustancias pueden ser más frecuentes o algo impredecibles en comparación con las de los adultos debido a la falta de pruebas clínicas para la medicación pediátrica, a estados de enfermedad propios de la infancia y a las diferencias de farmacocinética y farmacodinamia.<sup>22</sup>

El Ácido Acetil Salicílico es la sustancia relacionada al síndrome de Reye más conocida, sin embargo, existen reportes de toxinas, insecticidas, e incluso otros medicamentos, frecuentemente utilizados en el control de infecciones virales con fiebre, que se han considerado como factores coadyuvantes de la enfermedad.<sup>1, 4, 5, 9, 16, 17</sup>

Estas sustancias incluyen:

### 7.1 ACEITE DE MARGOSA

La Margosa, también conocida como árbol de Neem o lila India (*Azadirachta indica*), es un árbol de la familia Meliaceae, que tiene su origen en Asia, específicamente en la India, se le atribuyen muchísimos usos medicinales y se utiliza su corteza, sus ramas, sus hojas, y sus semillas (Figura 5). De estas últimas se obtiene un aceite muy concentrado que se utiliza por vía tópica para aliviar inflamaciones e irritaciones cutáneas, curar heridas, hemorroides y gingivitis, eccemas, abscesos, caspa, psoriasis, reumatismo dolores articulares, sin embargo, cuando se ingiere causa una severa reacción tóxica principalmente en niños causando síntomas similares al síndrome de Reye.<sup>5, 23-27</sup>

En 1981 D. Sinniah y G. Baskaran reportaron 13 casos de pacientes con síntomas parecidos entre sí, la biopsia de hígado de uno de ellos y la

necropsia de ratones a los que se les indujo intoxicación por aceite de margosa, confirmaron infiltración grasa del hígado y edema cerebral. <sup>24</sup>

Kumar <sup>25</sup> en India y Lai <sup>26</sup> en Singapur mencionan también síntomas similares a Reye, sin embargo, los casos tienen resultados exitosos al tratamiento sin la necesidad de realizar biopsia de hígado por lo tanto ninguno es diagnosticado como tal.



Figura 5. Árbol de Neem y detalle de su fruto<sup>28</sup>

## 7.2 ACIDO BONGCRÉQUICO

También conocido como flavotoxina A es un antibiótico, producido por *Burkholderia gladioli* pv. *Cocovenenans* (Figura 6). Actúa como inhibidor de las translocasas mitocondriales de ATP y ADP. Bloquea específicamente el flujo de nucleótido de adenina de las mitocondrias aumentando su unión a la membrana. <sup>5, 29</sup>

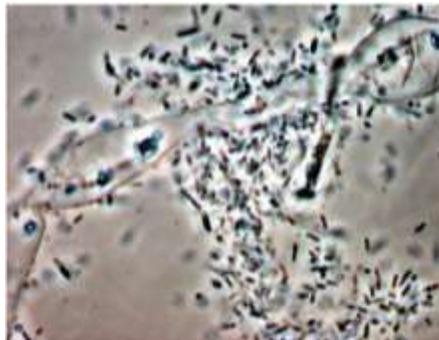


Figura 6 *Burkholderia gladioli* pv. *Cocovenenans* <sup>30</sup>

Según Stumpf se detectaron casos similares al síndrome de Reye inducidos por toxinas del ácido bongcréquico en Indonesia después de la utilización de cocos fermentados en rituales.<sup>5</sup>

### 7.3 AFLATOXINAS

Las aflatoxinas son toxinas producidas por hongos en cultivos de maíz, cacahuates, algodón, frutos secos, etc. (Figura 7) Los hongos pueden contaminar los cultivos, durante la cosecha o el lugar de almacenamiento. Las personas pueden exponerse a las aflatoxinas al consumir los cultivos contaminados o productos de animales (carne o lácteos) alimentados por estos. Las aflatoxinas pueden producir daños al sistema inmune y problemas de hígado y se consideran como sustancias carcinógenas.<sup>3, 5, 31-34</sup>



Figura 7. Maíz contaminado por hongos<sup>34</sup>

### 7.4 CARDO DEL MEDITERRÁNEO (*Atractylis gummifera*)

Es una planta de la familia de las asteráceas. Su apariencia es muy similar a otras plantas medicinales utilizadas para problemas principalmente hepáticos, de las que se consume la decocción de la raíz (Figura 8), no obstante, al



Figura 8. *Atractylis gummifera* (izquierda)<sup>35</sup>. Cardo Mariano, comúnmente utilizado como protector hepático. (derecha)<sup>36</sup>

cocinar la raíz de este cardo se obtiene una sustancia altamente tóxica debido a la presencia de atractilósido, un glicósido vegetal que al igual que el ácido bongcréquico inhibe la respiración celular al ocupar los receptores de nucleótidos, específicamente de la adenina. La quema de las raíces de esta planta se utiliza también como insecticida. <sup>5, 29, 37</sup>

## 7.5 FENOTIAZINAS

Utilizado como fármaco antiemético, es mencionado por Veena y Casteels como sustancia relacionada al síndrome de Reye y Casteels incluso menciona que dentro de los veintiún casos presentados por Reye y cols. en 1963 se consideró la posibilidad de intoxicación por clorpromazina. <sup>11,17</sup>

## 7.6 HIPOGLICINA

Existe una enfermedad similar al síndrome de Reye por sus síntomas clínicos e histológicos conocida como “Jamaican vomiting sickness” a la que se le atribuyó como agente causal el consumo del fruto típico de Jamaica “Ackee” (Figura 9) en el que se detectaron la presencia de las toxinas hipoglicina A y B cuando el fruto aún está inmaduro, así como en la cáscara y las semillas. Estas toxinas se disipan cuando la fruta es correctamente cosechada y cocinada por lo que este fruto se utiliza para realizar diversos platillos. El proceso de toxicidad aún no es completamente entendido solo se sabe que la hipoglicina interfiere en el metabolismo de ácidos grasos, y como resultado se obtiene hipoglucemia y acidosis. <sup>3, 5, 11, 17, 38, 39</sup>



*Figura 9. Fruto Ackee originario de Jamaica* <sup>40</sup>

## 7.7 PARACETAMOL

El acetaminofén o paracetamol fue proclamado como el antipirético de elección después de la aparición del síndrome de Reye, debido a sus propiedades, similares a las del Ácido Acetil Salicílico, sin embargo, su condición de hepatotoxicidad en dosis elevadas es bien conocida, y se atribuye a la reducción del glutatión que se enlaza a un metabolito del paracetamol, el glutatión es conocido por preservar la homeostasis y las funciones mitocondriales, que en el síndrome de Reye se ven alteradas.<sup>9</sup>

Schrör<sup>1</sup> y Casteels<sup>17</sup> mencionan al paracetamol como una sustancia relacionada al síndrome de Reye; y Dinakaran<sup>41</sup> presentó un caso fatal de falla hepática fulminante infantil debido a la ingestión de acetaminofén y té de corteza de sauce, origen natural del ácido acetil salicílico, que resultó en enfermedad similar a Reye en un niño de 28 meses de edad y habló sobre la importancia de incrementar la conciencia de los padres acerca de la medicina naturista y sus efectos al combinarse con otras sustancias. Más tarde, en el 2018<sup>9</sup>, publicó un artículo de revisión sobre la posible sinergia del paracetamol y el ácido acetil salicílico para provocar falla hepática fulminante, concluyendo que, según la literatura revisada, la posibilidad de toxicidad conjunta que llevara a síndrome de Reye o enfermedad similar a Reye era posible.

Otro caso presentado por Azizi en Irán en el 2018 involucró a un paciente de urgencias de 4 meses de edad al que se le administró acetaminofén días antes debido a un cuadro febril y que falleció 48 horas después, la autopsia reveló infiltración grasa en el hígado y edema cerebral, Azizi llegó al diagnóstico de síndrome de Reye, y no aclara si realizó pruebas diagnósticas de desórdenes metabólicos.<sup>42</sup>

## 7.8 PENTANOATO

También conocido como ácido pentanoico o ácido valeriánico es una sustancia proveniente de la raíz de la valeriana (Figura 10), análoga a la hipoglicina, utilizada en un estudio en ratas para ocasionar síntomas similares a los ocasionados por la fruta Ackee <sup>43</sup>, esta sustancia es mencionada por Keene<sup>44</sup>, Pugliese <sup>4</sup> y Dinakaran <sup>9</sup> como causal de síndrome similar a Reye.



*Figura 10. Planta Valeriana. Detalle de hojas, semillas y raíz* <sup>45</sup>

## 7.9 SALICILATOS

Los salicilatos son un grupo de sustancias químicas derivadas del ácido salicílico, que se utilizan desde la antigüedad como analgésico y antipirético, obtenido del árbol de sauce, el ingrediente activo fue descubierto por Johann Buchner en 1828 y lo llamó Salicina. En este grupo se encuentra el ácido acetilsalicílico, que por su importancia desarrollaremos a detalle más adelante para explicar cómo se relaciona su farmacodinamia con la patogenia del síndrome.<sup>46-48</sup>

Sin embargo, existen otras presentaciones de salicilatos y su uso en general se ha asociado al síndrome de Reye, como en el caso presentado por Nguyen y cols. en Australia en el 2017 de enfermedad similar a Reye en un niño de 17 meses ocasionada por el uso crónico de gel para la dentición en bebés, no es así en el caso de México, pero existen geles en otros países cuyo

ingrediente activo es el salicilato de colina (Figura 11) y que en exceso puede causar toxicidad.<sup>49</sup>

Otra presentación que puede parecer inofensiva para los padres es la medicina naturista, las infusiones de corteza de sauce blanco (Figura 12), coadyuvantes en el tratamiento de malestar y fiebre, pero que deben su eficacia a lo mencionado anteriormente, el ácido salicílico.<sup>9, 41</sup>



Figura 11. Té de corteza de sauce.<sup>50</sup>



Figura 12. Gel para la dentición. Detalle de ingrediente activo.<sup>51</sup>

## 7.10 VALPROATO

El valproato es un medicamento utilizado como anticonvulsivante (Figura 13) al que en un principio se relacionaban muy pocos efectos secundarios, sin embargo, con su uso a largo plazo se han encontrado efectos severos poco comunes, como lo es la disfunción hepática, que puede presentarse en tres formas, la primera como elevación de enzimas hepáticas, la segunda como hepatitis que puede progresar a necrosis hepática y la última presentada en niños, como síndrome similar a Reye. Tein describió en el 2015 al valproato como “un ácido graso de cadena media que actúa como un “caballo de troya” en la inhibición de la oxidación de ácidos grasos.” Y menciona que se considera que múltiples factores sinérgicos conllevan a la hepatotoxicidad fatal

como la edad, pocas reservas de carnitina, un desorden metabólico que pasara desapercibido y la toxicidad metabólica de valproato.<sup>6, 11, 17, 44, 52, 53</sup>



*Figura 13. Presentación comercial de Ácido Valproico*<sup>54</sup>

## **8. VIRUS ASOCIADOS A SÍNDROME DE REYE.**

Como se mencionó anteriormente el desarrollo de una enfermedad viral suele acompañarse con la liberación de citocinas, la mayoría de los virus relacionados al síndrome de Reye pasan por el Sistema Retículo Endotelial (SRE), que se encuentra principalmente en el hígado, se compone por las células Kupffer, los macrófagos del hígado, y las células sinusoidales, el SRE se encarga de eliminar los microorganismos y toxinas circulantes en la sangre por fagocitosis y constituye un factor de defensa importante contra las infecciones.<sup>4, 9</sup>

Algunos de los virus que se han presentado como pródromo de síndrome de Reye son:

### **8.1 ADENOVIRUS**

Se han descubierto 51 serotipos diferentes de adenovirus que pueden causar enfermedad en el humano, tienen predilección por tejido adenoideo y pueden ser inhalados o ingeridos, razón por la cual producen principalmente infecciones respiratorias y gastrointestinales, aunque también son conocidos por causar infecciones de la conjuntiva, la población más afectada por el adenovirus es la que comprende a niños menores de 6 años. Las infecciones por adenovirus inducen la presencia de factor de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1, 6 y 8.<sup>55</sup>

Terry<sup>56</sup> en 1980, Ramirez<sup>57</sup> en 2004 y Pugliese<sup>4</sup> en 2008, mencionan al adenovirus como posible factor del síndrome de Reye, por otro lado, en el 2000 Casteels<sup>17</sup> propuso identificar al síndrome no como una entidad patológica en sí, si no como un término descriptivo que incluyera a los desórdenes ya sea infecciosos, metabólicos, o de origen toxicológico, refiere además que la enfermedad viral por sí sola podría ocasionar el síndrome sin necesitar de otros factores externos, argumentando que muchas infecciones

virales incluyendo el adenovirus pueden presentarse como falla hepática o cerebral cuando se complican.

## **8.2 CITOMEGALOVIRUS**

Los Citomegalovirus o herpesvirus tipo 5, pertenecen a la familia *herpesviridae*, son el agente causal de la enfermedad citomegálica y el síndrome mononucleósico. La mayoría de los individuos adultos están infectados con este tipo de virus, aunque es posible que muchos de ellos jamás presenten síntomas clínicos de la infección debido a la alta capacidad de adaptación del virus a huéspedes sanos, únicamente los individuos inmunocomprometidos desarrollarán enfermedad, y una vez infectados el virus permanece toda la vida.

Entre el 0.5% y el 5% de los recién nacidos se encuentran infectados, ya sea por vía transplacentaria o secreciones infectadas durante el parto o la lactancia, y entre esta población cuando se presenta la enfermedad, se manifiesta en forma de encefalitis con crisis convulsivas, hipotonía, alteraciones cardíacas, hepatomegalia, esplenomegalia, mala absorción intestinal, datos de hepatitis crónica, ictericia, hipocalemia, anemia hemolítica, distensión abdominal y osteomalacia.<sup>55</sup>

En el 2013, Ying Qi, presentó un caso de síndrome de Reye acompañado por infección de citomegalovirus en una paciente femenina de 6 meses de edad, cuyos síntomas fueron desencadenados después de una vacuna contra la difteria, tétanos, tosferina y hepatitis B; la paciente cumplía con los criterios de identificación clínica establecidos por el CDC, no tenía historia de consumo de salicilatos aunque si de paracetamol y se le realizaron pruebas serológicas para 12 tipos de virus siendo citomegalovirus el único resultado positivo, y aunque la enfermedad citomegálica en recién nacidos se manifiesta con encefalopatía, no se encontró ADN de citomegalovirus en el

análisis de fluido espinal realizado, por lo que se concluyó que la infección por citomegalovirus en conjunto con la activación inmunológica de la vacuna pudieron ser causa de síndrome de Reye.<sup>58</sup>

### **8.3 DENGUE**

El virus del dengue pertenece al género flavivirus de la familia *flaviviridae*; se transmite por picaduras de mosquitos, ocurre principalmente en países con clima tropical, y aumenta su incidencia en temporada de lluvias, se estima que existen cerca de 100 millones de casos anuales en el mundo.

El virus del dengue produce, después de un periodo de incubación de 5 a 8 días, dolores musculares, dolor retro orbitario, dolor de cabeza, edema de párpados, fiebre intensa, dolor lumbosacro, además se presenta un exantema puntiforme localizado, al principio en rodillas y codos, después en el tronco y se extiende al resto del cuerpo incluyendo la cara, otros síntomas incluyen adenopatías generalizadas, anorexia, náuseas, mialgias, artralgias, dolor de huesos, tos, rinitis y fenómenos de hiperestesia en diversas zonas de la piel, las complicaciones de la enfermedad incluyen miocarditis y manifestaciones neurológicas. La forma más grave es el dengue hemorrágico. El virus se replica en macrófagos y monocitos, produce supresión de la médula ósea y respuesta inmune humoral y celular.<sup>55</sup>

Estofolete et. al.<sup>59</sup> realizó una revisión publicada en 2019 sobre las manifestaciones clínicas inusuales del virus del dengue reportadas en artículos en los últimos 113 años; el síndrome de Reye figura en esta revisión como una de ellas y especifica que se encontraron casos en niños y adultos, menciona además el artículo de lyngkaran<sup>60</sup> en 1992 que presenta como hipótesis el aumento de TNF asociado al virus del dengue como posible causa del síndrome de Reye y que se sustenta en lo publicado por Larrick J. & Kunkel S.<sup>61</sup> en 1986 sobre el TNF y posible relación en la patogenia del Síndrome.

Ellos mencionan que la acción moduladora de los AINES sobre la IL-1 y las prostaglandinas resultaría en el aumento de otras citocinas como el TNF, y además mencionan que la liberación de este factor es directamente proporcional a la potencia del AINE empleado, es decir, a mayor potencia del medicamento se encuentra mayor cantidad de TNF y que las consecuencias hepáticas del síndrome podrían verse relacionadas al incremento en este factor.

#### **8.4 ENTEROVIRUS**

Los enterovirus pertenecen a la familia de picornaviridae, que incluye 29 géneros, el término picornavirus significa virus pequeños de RNA, los enterovirus deben su nombre a su localización en el tubo digestivo. Se considera que los miembros del género enterovirus son los más virulentos de la familia e incluyen a los coxsackie virus, echovirus, enterovirus y poliovirus, se transmiten por secreciones de las vías aéreas y fecalismo, Estos virus son causantes de múltiples manifestaciones clínicas que pueden ir desde enfermedad febril hasta parálisis permanente o letal. Las infecciones por enterovirus pueden cursar de forma asintomática y han causado epidemias importantes como la poliomielitis.<sup>55</sup>

Con relación al síndrome de Reye el género se ha mencionado en múltiples ocasiones. En 1980 Terry y cols,<sup>56</sup> enumeró a Coxsackie A, A9, B, B4, Echo 8, 11 y polio tipo 1, todos ellos pertenecientes al género **e**nterovirus, luego en el 2000 Casteels y cols.<sup>17</sup> y en el 2008 Pugliese<sup>4</sup> mencionan a coxsackie como uno de los virus asociados al síndrome; en el 2014 Fernández-Dulcey nombró también en su lista de virus de pródromo al síndrome de Reye a coxsackie, virus de la poliomielitis, picornavirus y enterovirus, por último en 2017 Chornomydz<sup>7</sup>, menciona a las infecciones por enterovirus como asociadas comúnmente al síndrome de Reye.

## 8.5 MALARIA O PALUDISMO

La malaria es una enfermedad febril aguda ocasionada en seres humanos por 4 tipos de parásitos Plasmodium: Plasmodium vivax, P. falciparum, P. malariae y P. ovale; siendo P. falciparum la especie más virulenta, se transmite por medio de picadura de mosquitos *Anopheles* hembras. Las manifestaciones clínicas comienzan de 10 a 15 días después de la picadura del mosquito y comienzan con fiebre, dolor de cabeza, escalofríos y vómito, si no se trata en las primeras 24 horas puede complicarse ocasionando anemia grave, sufrimiento respiratorio relacionado con acidosis metabólica o paludismo cerebral e incluso la muerte, pues altera el aporte sanguíneo a órganos vitales.<sup>55</sup>

En el 2001 Clark y cols.<sup>62</sup>, sugirieron una hipótesis sobre la patogenia del síndrome de Reye que podía asociarse a salicilatos y malaria. Su propuesta se fundamentaba en la similitud entre los síntomas ocasionados por toxicidad de los salicilatos, por el síndrome de Reye y por los cambios mediados por citocinas en la malaria; sostenían que en todos los casos estos síntomas podían ser explicados por el aumento de Óxido Nítrico Sintetasa inducible (ONSi), una isoforma de esta sintetasa que aparece ante estímulos inflamatorios regulados por citocinas, como el interferón gamma, la IL $\beta$ , o el TNF, esta isoforma está relacionada a la producción de altos niveles de óxido nítrico que permanecen en el organismo por horas o días, el óxido nítrico es un radical libre, una molécula que en el organismo cumple diversas funciones, en los procesos inflamatorios tiene efectos tanto benéficos como perjudiciales por lo que el equilibrio es importante.<sup>63-65</sup>

Explican que en el caso de los salicilatos, aunque son utilizados como antiinflamatorios, cuando se utilizan a niveles tóxicos o en infecciones virales en niños producen una respuesta inflamatoria sistémica severa, sugieren que lo que podría explicar este tipo de respuesta es su acción sobre el p38 una molécula señalizadora del interferón gamma que estimula la producción de

ONSi y se basan en los efectos conocidos del óxido nítrico para explicar los síntomas de acidosis metabólica, hipoglicemia, convulsiones, coma y edema cerebral.

Proponen además que el síndrome de Reye podía explicarse como un efecto secundario al aumento de ONSi provocada por el consumo de salicilatos en un niño cuyas concentraciones de interferón gamma ya eran elevadas por la presencia de infección viral.<sup>62</sup>

## **8.6 ORTOMIXOVIRUS (Influenza A, B, C)**

Antes se conocía a diversos virus como “mixovirus” que significa virus de mucosas; ahora esos virus se han clasificado en dos familias: Ortomixoviridae y Paramixoviridae. La primera engloba a los virus causantes de la influenza, que es una enfermedad respiratoria altamente contagiosa y potencialmente mortal. Se manifiesta con fiebre alta, cefalea, fatiga, tos, dolor de garganta, rinorrea, congestión nasal, escalofríos, mialgias, artralgias, malestar general, estornudos, disfonía, lagrimeo y mucosas eritematosas; y aunque se cree que la gripe, el catarro común y la influenza son sinónimos lo correcto es aclarar que, aunque semejantes, se diferencian por su gravedad, siendo el más leve el catarro y la influenza la más nociva.

Existen 3 tipos de virus de Influenza: A, B y C; siendo el tipo A la única que puede infectar animales y humanos, los virus B y C únicamente se manifiestan en humanos. Los virus de la Influenza se dividen en subtipos identificados por sus proteínas de superficie H (hemaglutinina) y N (neuramidasa). Se transmiten mediante secreciones y en contacto con superficies u objetos contaminados por el virus. Cada año el 10% de la población mundial enferma de influenza. Al replicarse los virus de la influenza realizan correcciones en el proceso de transcripción que se traducen en cambios en su composición genética, estos cambios pueden ser leves,

generando una nueva cepa, o pueden ocasionar cambios en la combinación de las proteínas H o N de la superficie del virus creando un nuevo subtipo de Influenzavirus, que potencialmente puede producir una nueva pandemia. <sup>55</sup>

La Influenza es uno de los virus que se asocia con mayor frecuencia al síndrome de Reye, desde su aparición en 1963, al igual que el virus varicela zóster del que hablaremos más adelante, fueron estas infecciones virales asociadas a aspirina los factores que comúnmente se presentaron en el pico de incidencia del síndrome, e influyeron en la toma de decisión de advertir en contra del uso de aspirina ante cuadros febriles por infección viral <sup>13</sup>. Sin embargo, existen autores, como Orlowski <sup>66</sup>, que se cuestionan si existe la relación entre los salicilatos y las infecciones virales para el desarrollo del síndrome pues la patogenia hasta la fecha no ha podido demostrarse y existen casos reportados de síndrome de Reye en los que los pacientes no ingirieron aspirina y aun así desarrollaron el síndrome, como los mencionados por Monto<sup>20</sup> que sucedieron en Japón en un brote de Influenza A.

Por otro lado, casi al mismo tiempo que Reye y sus colaboradores en 1963, Johnson et al. publicó que, en un brote de Influenza B en Estados Unidos, algunos mostraron complicaciones neurológicas de las cuales muchas podían asemejarse al cuadro descrito por Reye. En 1979 un estudio de control de caso durante un brote de Influenza A, también en Estados Unidos, determinó que la incidencia de casos aproximada para el virus de Influenza B que desarrollan el síndrome de Reye era de 30 a 60 casos por cada 100,000; mientras que para Influenza A se presentaba en 2.5 a 4.3 casos por cada 100,000.<sup>6</sup> En 1985 Edwards menciona en su análisis de caso que la asociación entre la Influenza y el síndrome ya estaba bien establecida <sup>67</sup> y en 1988 Trauner intentó explicar la patogenia del síndrome al exponer un grupo de ratones al virus de Influenza B y administrar salicilatos, demostró que ocurría una inhibición significativa de oxidación de ácidos grasos de cadena larga y que el efecto entre ambos era sinérgico aun en dosis bajas. <sup>6</sup>

Otros autores consideran como una característica típica del síndrome de Reye que la infección viral prodrómica esté relacionada con las vías aéreas superiores o con el virus de Influenza B y en menor proporción Influenza A, entre ellos están: Mann <sup>13</sup> en 1986, Çaksen et al. <sup>68</sup> en 2001, Toit-Prinsloo y cols. <sup>69</sup> en 2014, Tilki y cols. <sup>70</sup> en 2018 y Boucher y cols. <sup>71</sup> en 2019. Mientras que Orłowski <sup>18</sup> en 2004, Pugliese <sup>4</sup> en 2008 y Chornomydz <sup>7</sup> en 2017 solo mencionan a la influenza como la infección viral más común asociada al síndrome y no como una característica clave para la sospecha del síndrome de Reye.

## 8.7 ROTAVIRUS

Los rotavirus obtienen su nombre debido a su apariencia, tienen una doble cápside unidas entre sí por capsómeros de la cápside interna dándole la apariencia de rueda; pertenecen a la familia *Reoviridae* y se considera que son los responsables de la diarrea del lactante, y gastroenteritis de niños entre 6 meses y 2 años, la vía de infección es oral, al consumir alimentos contaminados por el virus. Sus manifestaciones clínicas son gastrointestinales ocasionando diarrea, náuseas y vómito, además de fiebre; a diferencia de otros virus, las infecciones causadas por rotavirus no suelen tener complicaciones hepáticas o neurológicas, por lo que su asociación con la patología es más complicada que con otros patógenos o sustancias, se cree que la relación se da únicamente a nivel inmunológico con la liberación de citocinas. <sup>55</sup>

El diagnóstico de síndrome de Reye es poco frecuente, como ya hemos mencionado, y su asociación a virus diferentes podría ser inusitado, por lo que es importante que el diagnóstico se determine de manera rigurosa, por ejemplo EE. L. <sup>72</sup> se pronunció en contra del reporte de asociación de rotavirus a síndrome de Reye hecho por McMaster <sup>73</sup> en 2001, ya que no cumplía con los criterios inclusivos para determinar el diagnóstico de síndrome de Reye, y

podía explicarse con complicaciones de la deshidratación causada por la propia infección de Rotavirus. Por otro lado, en 2005 Hiroaki Ioi, et.al.<sup>74</sup> realizó un reporte de síndrome de Reye asociado a infección por rotavirus que desencadenó liberación masiva de citocinas y continuó con las características del síndrome como infiltración grasa del hígado e hiperamonemia que resultó en edema cerebral. Los reportes de síndrome de Reye como complicación de infecciones por rotavirus existen, pero son escasos.

## **8.8 SARAPIÓN**

El sarampión es una enfermedad producida por Morbillivirus, un género de la familia Paramyxoviridae, se transmite a través del aire por las secreciones producidas al hablar, y entra por las vías respiratorias o conjuntiva, es muy contagioso y la enfermedad se presenta principalmente en niños entre 4 y 5 años con un periodo de incubación de 9 a 11 días, luego un periodo prodrómico de 3 a 6 días en el que se presenta fiebre, malestar general lagrimeo, eritema conjuntival, fotofobia, conjuntivitis, flujo nasal, tos, coriza y manchas de Koplik (pequeños puntos blancos de 1-2 mm de diámetro rodeados de un halo eritematoso localizados en la mucosa de la boca a la altura del segundo molar) y seguido por el periodo exantémico que se expresa en forma de lesiones maculo eritematosas con duración aproximada de 3 días y al cuarto evolucionan a un aspecto violáceo o café y por último las lesiones se descaman.<sup>55</sup>

Veena reportó en su artículo de revisión en el 2008 la epidemiología de los casos en India y menciona que para un número importante de casos, se tomaron muestras serológicas que resultaron positivas para Sarampión y varicela zóster y los reportes de consumo de aspirina para esos casos fueron negativos.<sup>11</sup>

Chornomydz<sup>7</sup> menciona las infecciones por sarampión como uno de los factores víricos desencadenantes del síndrome asociado al tratamiento con

salicilatos y Casteels <sup>17</sup> sugiere que el síndrome podría explicarse como una infección viral que se vió sobrepasada con la diseminación sistémica del virus y menciona al sarampión como una de las múltiples infecciones víricas asociadas al síndrome que tienen manifestaciones clínicas diversas.

Otros autores que también mencionan el sarampión relacionado al síndrome son Terry, et.al. <sup>56</sup> y Pugliese y cols. <sup>4</sup>

## **8.9 VARICELA ZÓSTER**

El herpesvirus tipo 3, pertenece a la familia Herpesviridae, conocido comúnmente como virus varicela zóster, es el agente causal de la varicela y el herpes zóster, se considera que la varicela sería una primera expresión del virus y que el herpes zóster únicamente se presentaría posterior a esa primoinfección, así mismo se considera a la varicela como una enfermedad exantemática propia de la infancia y el herpes zóster como una infección que se produce generalmente en adultos aunque también han existido reportes de casos en niños. El virus se transmite rápidamente de persona a persona por lo que afecta generalmente a familias o comunidades de convivencia infantil.

La varicela se manifiesta en forma de lesiones en la piel en cualquier parte del cuerpo, que progresan de máculas con prurito leve, a vesículas con prurito intenso y luego a úlceras que se encostran, además se presenta fiebre. El virus puede invadir el sistema nervioso central.

La infección de herpes zóster es manifestación de una reactivación del virus de varicela zóster, se desplaza a través de un trayecto nervioso desde las fibras sensitivas hasta la piel. Las lesiones son parecidas a las de la varicela, pero tienden a ser confluentes, y causan un dolor ardoroso, además la infección tiende a ser recidivante. <sup>55</sup>

Como se mencionó anteriormente las infecciones más asociadas al síndrome de Reye son Influenza A, B y varicela zóster, Crocker <sup>75</sup> en 1998, Casteels <sup>17</sup> en el 2000, Pugliese <sup>4</sup> en 2008, Nguyen <sup>49</sup> y Tilki <sup>70</sup> en el 2018 lo mencionan así en sus definiciones. Reye incluyó en su estudio de 1963 un paciente del cual no especifica edad, que fue ingresado con diagnóstico previo de varicela. <sup>2</sup>

Casteels <sup>17</sup> describe que en el 77% de los casos de la varicela las transaminasas se encuentran elevadas, cumpliendo sólo con uno de los criterios de diagnóstico del síndrome de Reye la infección viral, y Kramer en el 2009 menciona que la población que desarrolla síndrome de Reye a partir de una infección por varicela se encuentra entre los 5 y 9 años, no así en el caso de la influenza que se presenta entre los 10 y 14 años. <sup>70</sup> Y el estudio realizado por Starko et al. determina que los casos relacionados a varicela son de 0.3 a 0.4 casos por cada 100,000. <sup>6</sup>

En el año 2014 en Colombia, Fernández-Dulcey presentó el reporte de un caso de síndrome de Reye en un recién nacido cuya madre mostró síntomas de varicela activa cuatro días antes del parto que se realizó sin complicaciones, las pruebas en el neonato indicaron que se encontraba sano sin signos de infección por varicela, sin embargo, el protocolo de la Academia Americana de Pediatría indicaba que al estar la madre infectada debía ser aislada y al neonato se le administró gammaglobulina específica para varicela, pero al terminar la administración del medicamento comenzó a demostrar palidez generalizada, bradicardia y apnea y a pesar de las maniobras de reanimación el paciente falleció 15 minutos después. En la necropsia se observó edema cerebral, lesión hepática y renal sin razón que lo explique, cumpliendo con los criterios de inclusión del síndrome de Reye, sugieren que la fisiopatología más probable es que el recién nacido sufriera una viremia asociada a la infección de su madre, que resultaría en muerte súbita tras la administración de gammaglobulina. <sup>76</sup>

## 8.10 VIRUS EPSTEIN-BARR

El virus conocido como de Epstein-Barr pertenece también a la familia Herpesviridae, y se clasifica como tipo 3. Es el responsable de la mononucleosis infecciosa, también llamada “enfermedad del beso” y se asocia con el linfoma de Burkitt y el carcinoma nasofaríngeo. Existen EBV-1 y EBV-2. Se transmite por vía orofaríngea mediante el contacto con saliva infectada. Sus principales manifestaciones clínicas son malestar general, fiebre, adenopatías y faringitis, además puede presentarse edema palpebral, petequias en paladar y periorbitarias, náuseas, vómito, hepatitis, esplenomegalia y sus complicaciones pueden llegar a ser muy severas afectando el sistema nervioso, el corazón, el páncreas, los riñones, los pulmones o el sistema endovenoso.<sup>55</sup>

En el 2019 Liu y Qi reportaron un caso de síndrome de Reye en un niño de 20 meses en Japón, al que se le realizaron pruebas de 13 de las enfermedades virales más comunes y solo la del virus de Epstein Barr fue positiva, el paciente fue vacunado contra encefalitis japonesa, y al presentar fiebre se le administró ibuprofeno para controlarlo; especularon que la infección por virus de Epstein Barr podía estar activa pero asintomática cuando colocaron la vacuna, lo que pudo ocasionar que se desarrollara el síndrome, y que el ibuprofeno actuara como factor desencadenante. Mencionan que el virus de Epstein Barr, aunque no es muy común, puede ocasionar síntomas agresivos ocasionados por falla multiorgánica, y que la infección por este virus pudo agravar el proceso del síndrome en este caso.<sup>77</sup> Otros autores, como Casteels<sup>17</sup> o Pugliese<sup>4</sup> también lo mencionan entre las infecciones asociadas al síndrome.

## 9. FÁRMACODINAMIA DE LOS SALICILATOS Y SU RELACIÓN CON LA PATOGENIA.

Desde la antigüedad se utilizaban derivados de los sauces y su corteza para el tratamiento de la fiebre y el dolor. Estos derivados, llamados salicilatos son considerados por algunos autores como uno de los fármacos más estudiados y por tanto conocidos. La sustancia activa de este grupo de medicamentos es el ácido salicílico, un irritante de alta potencia que solo puede utilizarse por vía tópica.<sup>48, 78, 79</sup>

En 1853 la compañía Bayer logró sintetizar una sustancia derivada a partir de la esterificación de ácido acético, el ácido acetilsalicílico (Figura 14), al que llamaron aspirina y desde que comenzaron con su comercialización en 1899 se posicionó como uno de los fármacos más recetados desde entonces (Figura 15).<sup>48, 79</sup>

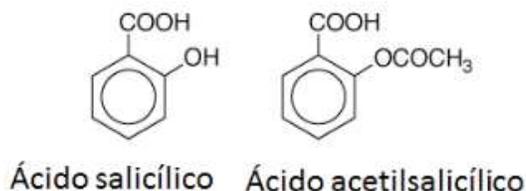


Figura 14. Fórmula química estructural del ácido salicílico y del ácido acetilsalicílico.<sup>80</sup>



Figura 15. Presentación antigua de Aspirina.<sup>81</sup>

Como se ha mencionado en capítulos anteriores los salicilatos fueron asociados al síndrome de Reye desde 1965 pero no fue hasta 1986 que se tomó la decisión de eliminar presentaciones pediátricas y etiquetar con la advertencia de no administrar a niños menores de 14 años con influenza o varicela, no obstante, estas medidas preventivas se tomaron sin que se pudiera demostrar causalidad, y solamente bajo el criterio epidemiológico de asociación, sin embargo, han existido diversos estudios que han intentado explicar la patogenia, como el presentado por Clark 2001<sup>62</sup> sobre los salicilatos

y el óxido nitroso en el capítulo anterior. Este capítulo hablará sobre cómo la farmacodinamia de los salicilatos podría relacionarse a la patogenia del síndrome.<sup>13</sup>

Los salicilatos, como la mayoría de los antiinflamatorios no esteroideos, actúan inhibiendo la producción de prostaglandinas que se producen a partir del ácido araquidónico, específicamente sobre las enzimas COX-1 y COX-2, formando un enlace covalente en el centro activo de la enzima de forma irreversible, de manera que, en el caso de las plaquetas, no pueden regenerar la enzima al no contar con capacidad de síntesis proteica logrando así que una dosis de ácido acetilsalicílico inhiba a la COX plaquetaria durante todo el ciclo vital de la célula.<sup>79, 82</sup>

Existe otra vía para producir inflamación llamada vía de la lipooxigenasa, mediante la cual se crean leucotrienos a partir del ácido araquidónico, estos se encargan principalmente de reacciones inflamatorias crónicas y son considerados constrictores potentes de musculatura lisa, presente en vías respiratorias y pulmones, se les considera como sustancias de reacciones lentas de anafilaxia como mediadores de broncoconstricción en reacciones de tipo asmática, o reacciones en piel aumentando la permeabilidad vascular.<sup>78, 79</sup>

El ácido acetyl salicílico, tiene efectos importantes sobre el sistema respiratorio, porque aumentan el consumo de oxígeno y producción de CO<sup>2</sup>, estimulan directamente los centros respiratorios y se piensa que al inhibir la vía inflamatoria de las ciclooxigenasas aumenta el sustrato para la vía de las lipooxigenasas, convirtiendo el ácido araquidónico en leucotrienos, pudiendo resultar en broncoconstricción. Estas reacciones provocadas son importantes porque explican el desequilibrio ácido base que ocasiona alcalosis respiratoria y que desencadena acidosis metabólica si la hiperventilación no logra compensar la producción de CO<sup>2</sup>. Estas reacciones descritas en

intoxicaciones por salicilatos se han intentado asociar con el síndrome de Reye sin éxito, puesto que algunas no son comprendidas del todo por sí solas, menos aún cuando en el síndrome, las dosis de aspirina no son suficientes para fundamentar un diagnóstico de intoxicación.<sup>78, 79, 82</sup>

Otros efectos del ácido acetil salicílico a dosis tóxicas que pueden asociarse al síndrome de Reye son los relacionados con procesos metabólicos, como la fosforilación oxidativa, un proceso de respiración celular que se realiza en las mitocondrias de las células y que libera energía, cuando la dosis de aspirina se eleva, el proceso se desacopla, la producción de ATP disminuye, y el consumo de oxígeno aumenta, contribuyendo a la alcalosis respiratoria de manera indirecta.<sup>78, 82</sup>

Además, los salicilatos interfieren también en los procesos metabólicos de la glucosa, ocasionan hiperglucemia y glucosuria, disminuyen el glucógeno hepático, estimulan la actividad de glucosa 6 fosfatasa y la secreción de glucocorticoides, aunque pueden encontrarse también casos con hipoglucemia debido a que son potentes inhibidores de la gluconeogénesis.<sup>78, 80</sup>

Pero quizás el mecanismo que se ve más afectado en el síndrome de Reye es el metabolismo de ácidos grasos, el que ocasiona la degeneración grasa del hígado, riñones y ocasiona el edema cerebral. El ácido acetil salicílico al sintetizarse pasa por el hígado y se ha demostrado que sus metabolitos tienen un efecto tóxico mitocondrial pues incrementan el nivel de Acetil-CoA y disminuyen los niveles de Coenzima A libres ocasionando hiperamonemia, hipoglicemia y finalmente apoptosis de hepatocitos. Esta falla en la oxidación de los ácidos grasos disminuye las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol y aumentan la oxidación de cuerpos cetónicos.<sup>9, 83</sup>

Estos procesos se han observado en casos de intoxicación por salicilato que se dan por acumulación de altas dosis en periodos prolongados, se sabe que el riesgo de acumulación es mayor en recién nacidos y niños pequeños debido a que la eliminación es más lenta en comparación con los adultos. Sin embargo, en los casos de síndrome de Reye ocurre en dosis bajas de forma aguda.<sup>1, 82, 84</sup>

Casteels<sup>17</sup> 2000, Orlowski<sup>18</sup> 2002, Schrör<sup>1</sup> 2007, rechazan la idea de la relación absoluta del consumo de aspirina con el síndrome de Reye y hacen alusión a los estudios que sirvieron de base para el etiquetado de advertencia de la aspirina. Estos estudios fueron realizados en E.U. para determinar causalidad aspirina-síndrome, y solo pudieron demostrar asociación, estos autores consideran que la especificidad de los estudios no fue suficiente y los datos no son completos como para justificar la relación.

Por otro lado, existen autores como Mukhopadhyay<sup>85</sup> en 1992, Levy<sup>86</sup> en 1997, Crocker<sup>75</sup> en 1998, o Clark<sup>62</sup> en 2001 que consideran la asociación con aspirina como un punto de comparación en sus investigaciones sobre el síndrome de Reye, sus conclusiones, sin embargo, difieren; en el caso de Mukhopadhyay que realizó un estudio con ibuprofeno intentando provocar las características del síndrome encontró que, si podían reproducirse, pero la reacción era menos severa en comparación con la ocasionada por aspirina. Levy menciona que, aunque los casos relacionados a aspirina no son contabilizados, la desaparición del síndrome concuerda con la disminución de su uso, sin embargo, menciona que otros factores además de la relación aspirina-virus debían estudiarse. Crocker determinó que el virus no dañaba a las células por sí mismo, si no que el daño era provocado por las células relacionadas a la respuesta inmune y que ésta podía exacerbarse en presencia de ciertos tipos de vacuna o antipiréticos y concuerda con Levy al mencionar que hay mucho por aprender sobre los efectos de los diversos antipiréticos y cómo podrían relacionarse si se administran en conjunto,

además que considera que podría ser serio el hecho de reemplazar a la aspirina con agentes que puedan tener perfiles tóxicos diferentes pero más significativos. Por último, Clark si considera que la aspirina podría ser un factor, pero no por sí solo, sino como consecuencia de su propiedad potenciadora de ONSi en conjunto con concentraciones altas de interferón gamma ocasionadas por infecciones virales en niños.

El aparente descenso en la frecuencia de los casos se ha relacionado por años a las recomendaciones en contra de la aspirina, sin embargo, se considera que la desaparición del síndrome de Reye no puede ser interpretado como un factor a favor de la asociación con la aspirina, puesto que el número de casos disminuyó incluso en países donde el consumo de salicilatos no lo hizo y que este descenso se debe a un sobrediagnóstico de casos durante los años de alta incidencia y diagnósticos más acertados en la actualidad relacionados a errores congénitos del metabolismo, en ocasiones también descritos como Enfermedad similar a Reye.

La controversia existe, pero todos concuerdan en que hacen falta estudios que puedan esclarecer la verdadera patogenia del síndrome y que la escasez de la enfermedad complica su estudio.

## CONCLUSIONES

El enfoque actual define al síndrome de Reye como un grupo de enfermedades similares o un término no específico para varios desórdenes que pueden ser metabólicos, infecciosos o tóxicos, en lugar de una única entidad patológica como se consideró al inicio por Reye y colaboradores.

En un intento por esclarecer su patogenia, múltiples factores han intentado relacionarse, sin que ninguno pudiera ser comprobado como agente causal definitivo.

Entre los factores relacionados se pueden enumerar múltiples sustancias, virus e incluso mecanismos de farmacodinamia de algunos medicamentos, como el valproato, o el ácido acetil salicílico

Respecto a la epidemiología se sabe que el registro de este síndrome ha disminuido con el paso de los años. El aumento de casos registrados de “enfermedades similares al síndrome de Reye” sugiere que los métodos de diagnóstico han mejorado con los años y nos permite identificar síndromes metabólicos antes ignorados,

El conocimiento de la relación entre medicamentos o sustancias y sus posibles reacciones adversas es una responsabilidad por parte del cirujano dentista que prescribe dichos medicamentos.

En mi opinión la importancia de este síndrome esta dada por la alta mortalidad que registra y es un recordatorio de que la prescripción de medicamentos debe hacerse de forma responsable y que siempre debe existir un seguimiento para observar las posibles reacciones secundarias indeseables que pueden desencadenarse al administrar cualquier medicamento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: A review of the evidence. *Pediatr Drugs*. 2007;9(3):195–204. doi:10.2165/00148581-200709030-00008
2. Reye RDK, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and Fatty Degeneration of the Viscera a Disease Entity in Childhood. *Lancet*. 1963;282(7311):749–752. doi:10.1016/S0140-6736(63)90554-3
3. Trauner DA. Reye syndrome. *Encycl Neurosci*. enero 2009:353–356. doi:10.1017/CBO9781139855952.091
4. Pugliese A, Beltramo T, Torre D. Reye's and Reye's-like syndromes. *Cell Biochem Funct*. 2008;26(7):741–746. doi:10.1002/cbf.1465
5. Stumpf DA. Reye syndrome: an international. 1995;17.
6. Tein I. Impact of fatty acid oxidation disorders in child neurology: From Reye syndrome to Pandora's box. *Dev Med Child Neurol*. 2015. doi:10.1111/dmcn.12717
7. Chornomydz I, Boyarchuk O, Chornomydz A. Reye (Ray'S) Syndrome: a Problem Everyone Should Remember. *Georgian Med News*. 2017;(272):110–118.
8. Torres García RM. AAS y sus alternativas en la infancia. *FMC - Form Médica Contin en Atención Primaria*. 2004;11(3):131–

141. doi:10.1016/s1134-2072(04)76091-0

9. Dinakaran D, Sergi CM. Co-ingestion of aspirin and acetaminophen promoting fulminant liver failure: A critical review of Reye syndrome in the current perspective at the dawn of the 21st century. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018;45(2):117–121. doi:10.1111/1440-1681.12861
10. CDC. Reye Syndrome 1990 Case Definition. CDC. <https://wwwn.cdc.gov/nndss/conditions/reye-syndrome/case-definition/1990/>. Published 1990. Consultado enero 22, 2020.
11. Veena K. Reye's syndrome. *Apollo Med*. 2008;5(2):106–110. doi:10.1136/bmj.309.6951.411
12. Chapman J, Arnold ; Justin K. Reye Syndrome - StatPearls - NCBI Bookshelf. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/#article-28505.s11>. Published 2019. Consultado enero 22, 2020.
13. Mann RD. *Reye's syndrome and aspirin Medical Assessor (Adverse Reactions), Committee on.*; 1986.
14. DIPLOMADO AEROMEDICINA : REFLEJOS PATOLOGICOS. <https://elyalfaroyaeromedicina.blogspot.com/2018/01/conocer-los-reflejos-que-evidencian.html>. Consultado febrero 12, 2020.

15. Linda S. Fichas de aprendizaje Biology Test | Quizlet. <https://quizlet.com/66886734/neurological-impairments-flash-cards/>. Published 2015. Consultado febrero 12, 2020.
16. Trauner DA. Reye Syndrome. En: *Encyclopedia of Neuroscience*. ; 2009. doi:10.1016/B978-008045046-9.00609-4
17. Casteels-Van Daele M, Van Geet C, Wouters C, Eggermont E. Reye syndrome revisited: A descriptive term covering a group of heterogeneous disorders. *Eur J Pediatr*. 2000;159(9):641–648. doi:10.1007/PL00008399
18. Waller P, Suvarna R, Orłowski JP, Hanhan U, Fiallos M. Is Aspirin a Cause of Reye's Syndrome? *Drug Saf*. 2004;27(1):71–74. doi:10.2165/00002018-200427010-00005
19. La Comer | Detalle de artículo. <https://www.lacomer.com.mx/lacomer/doHome.action?key=Aspirina-t-40-ad&subdep=&dep=Analgésicos-y-sueros&marca=BAYER&succlD=14&mov=1&subOpc=0&artEan=7501008491966&ver=detallearticulo&opcion=detarticulo&origen=artipasillo&padreId=8&path=,&pathPadre=0&jsp=PasiIloPadre.jsp&pasId=1&noPagina=1&succFmt=100>. Consultado febrero 24, 2020.
20. MONTO AS. THE DISAPPEARANCE OF REYE'S SYNDROME — A PUBLIC HEALTH TRIUMPH. *N Engl J Med*.

1999;340(18):1423–1424.

21. Gosalakkal JA, Kamoji V. Reye Syndrome and Reye-Like Syndrome. *Pediatr Neurol.* 2008;39(3):198–200. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.06.003
22. Rodieux F, Piguet V, Desmeules J, Samer CF. Safety Issues of Pharmacological Acute Pain Treatment in Children. *Clin Pharmacol Ther.* 2019. doi:10.1002/cpt.1358
23. Pijoan M. El neem. 2004;23.
24. Sinniah D, Baskaran G. MARGOSA OIL POISONING AS A CAUSE OF REYE'S SYNDROME. *Lancet.* 1981;317(8218):487–489. doi:10.1016/S0140-6736(81)91861-4
25. Kumar S, Kumar N. Neem oil poisoning as a cause of toxic encephalopathy in an infant. *Indian J Pediatr.* 2014;81(9):955. doi:10.1007/s12098-013-1327-x
26. Lai SM, Lim W, Cheng HK. MARGOSA OIL POISONING AS A CAUSE OF TOXIC ENCEPHALOPATHY.
27. Azalea Berenguer Rivas C, Alfonso Castillo A, Hilario Salas Martínez T, Puente Zapata E, Betancourt Hernández J, Yoandra Mora Tassé L. Toxicidad aguda oral de *Azadirachta indica* (árbol del Nim) Acute oral toxicity of *Azadirachta indica* (Neem Tree). *Rev Cuba Plantas Med.* 2013;18(3):502–507.

<http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v18n3/pla17313.pdf>.

28. Neem Tree Photograph, Azadirachta indica PNG clipart | free cliparts | UIHere. <https://www.uihere.com/free-cliparts/neem-tree-clip-art-image-photograph-azadirachta-indica-5304799>. Consultado abril 8, 2020.
29. Jeremy Mark Berg LSJLT. Bioquímica - Jeremy Mark Berg, Lubert Stryer, John L. Tymoczko - Google Libros. Book. <https://books.google.com.mx/books?id=HRr4MNH2YssC&pg=PA534&dq=Ácido+Bongcréquico&hl=es-419&sa=X&ved=0ahUKEwiZ3fPc-rvnAhUERKwKHW3CCBEQ6AEIKTAA#v=onepage&q=Ácido+Bongcréquico&f=false>. Consultado febrero 5, 2020.
30. Moebius N, Ross C, Scherlach K, Rohm B, Roth M, Hertweck C. Biosynthesis of the respiratory toxin bongkrelic acid in the pathogenic bacterium burkholderia gladioli. *Chem Biol.* 2012;19(9):1164–1174. doi:10.1016/j.chembiol.2012.07.022
31. *Aflatoxinas - Instituto Nacional del Cáncer.*; 2018. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/sustancias/aflatoxinas/aflatoxinas>. Consultado febrero 5, 2020.
32. *Bad Bug Book Handbook of Foodborne Pathogenic Microorganisms and Natural Toxins.*
33. Carvajal-Moreno M, Vargas-Ortiz M, Hernández-Camarillo E,

- Ruiz-Velasco S, Rojo-Callejas F. Presence of unreported carcinogens, Aflatoxins and their hydroxylated metabolites, in industrialized Oaxaca cheese from Mexico City. *Food Chem Toxicol.* 2019;124(February 2018):128–138. doi:10.1016/j.fct.2018.11.046
34. Aguilar M, Aguilar M, Aguado A. Aflatoxinas en maíz. *Agricultura.* 2018;1014(Febrero 2018):94–98.
35. Cuaderno de Campo Payoyo: *Atractylis gummifera*. <http://cuadernodecampopayoyo.blogspot.com/2008/09/attractylis-gummifera.html>. Consultado abril 9, 2020.
36. Cardo mariano contra el cáncer – Botanical-online. <https://www.botanical-online.com/plantas-medicinales/cardo-mariano-cancer>. Consultado abril 9, 2020.
37. Vallejo Villalobos JR, Pardo de Santayana M, Peral Pacheco D, Carrasco Ramos MC, López Crespo D. Uso medicinal de *Atractylis gummifera* en Guadiana del Caudillo (Badajoz, España), Toxicidad y especies afines. *Reivsta Fitoter.* 2008;8(2):161–169.
38. Tanaka K, Kean EA, Johnson B. Jamaican vomiting sickness. *N Engl J Med.* 1976;295(9):461–467. doi:10.1249/00005768-199407000-00008
39. Grunes DE, Scordi-Bello I, Suh M, et al. Fulminant Hepatic Failure Attributed to Ackee Fruit Ingestion in a Patient with

Sickle Cell Trait. *Case Rep Transplant.* 2012;2012:1–4.  
doi:10.1155/2012/739238

40. Ackee - Jamaican National Symbol.  
<https://jis.gov.jm/information/symbols/jamaican-national-fruit-ackee/>. Consultado febrero 14, 2020.
41. Dinakaran D, Bristow E, Armanious H, et al. Co-ingestion of willow bark tea and acetaminophen associated with fatal infantile fulminant liver failure. *Pediatr Int.* 2017;59(6):743–745. doi:10.1111/ped.13262
42. Azizi A, Sedaghattalab M. Non salicylate-associated reye syndrome: A case report. *Acta Med Iran.* 2019;57(5):332–334.
43. Glasgow AM, Chase HP. Production of the features of reye's syndrome in rats with 4-pentenoic acid. *Pediatr Res.* 1975;9(3):133–138. doi:10.1203/00006450-197503000-00005
44. Keene DL, Humphreys P, Carpenter B, Fletcher JP. Valproic Acid Producing a Reye-Like Syndrome. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol.* 1982;9(4):435–437. doi:10.1017/S0317167100044358
45. VALERIANA: origen, nombre científico, características y mucho más. <https://hablemosdeflores.com/valeriana/>. Consultado abril 8, 2020.

46. Stone E, Society R, Unidos E, Urol RM. Un medicamento ancestral: ácido acetilsalicílico (Aspirina®). *Rev Mex Urol*. 2010;70(04):197–198.
47. Waizel J. Plantas y compuestos importantes para la medicina : los sauces , los salicilatos y la aspirina. 2016;(January).
48. Desborough MJR, Keeling DM. The aspirin story – from willow to wonder drug. *Br J Haematol*. 2017;177(5):674–683. doi:10.1111/bjh.14520
49. Nguyen T, Cranswick N, Rosenbaum J, Gelbart B, Tosif S. Chronic use of teething gel causing salicylate toxicity. *J Paediatr Child Health*. 2018;54(5):576–578. doi:10.1111/jpc.13861
50. Cómo tomar corteza de sauce - 5 pasos. <https://salud.uncomo.com/articulo/como-tomar-corteza-de-sauce-34288.html>. Consultado marzo 2, 2020.
51. BONJELA TEETHING GEL FROM 4 MONTHS - Adore Pharmacy. <https://adorecompoundingpharmacy.com/product/bonjela-teething-gel-from-4-months/>. Consultado abril 8, 2020.
52. Richard S. K. Young, MD, Ira Bergman, MD, David L. GangEdward P. Richardson J. Fatal Reye-like Syndrome Associated with Valproic Acid. *Ann Neurol*. 1980;7(4):389–389. doi:10.1002/ana.410070422

53. Forget Pp, Oosterhout M, Bakker J, Wermuth B, Vies J, Spaapen L. Partial N-acetyl-glutamate synthetase deficiency masquerading as a valproic acid-induced Reye-like syndrome. *Acta Paediatr.* 2007;88(12):1409–1411. doi:10.1111/j.1651-2227.1999.tb01062.x
54. Depakene Jarabe con 250mG/5mL Frasco de 120mL | San Pablo Farmacia. <https://www.farmaciasanpablo.com.mx/medicamentos/supervision-medica/d---e---f/depakene-120-ml-jarabe-frasco/p/000000000000030209>. Consultado abril 15, 2020.
55. Jawetz, Melnick, Adelberg, Brooks G, Carroll K, Butel J. *Microbiología medica*. 26a ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamericana; 2014.
56. Terry, Golden, Hanchard, Bain. Adult Reye ' s syndrome after dengue. 1980;(November 1979):436–438.
57. Ramirez Rodriguez N, Pabón Uego C, Ortiz E, Duchén L, Ávila A. Intoxicación por hierbas y su posible relación con encefalopatía hepática: síndrome de Reye. *Rev la Soc Boliv Pediatría*. 2004;43(2):86–88.
58. Qi Y, Liu X, Xu W, Ruan Q. Case of Reye's syndrome accompanied by hemolytic anemia and cardiac injury after cytomegalovirus infection. *J Med Virol*. 2013. doi:10.1002/jmv.23475

59. Estofolete CF, de Oliveira Mota MT, Bernardes Terzian AC, et al. Unusual clinical manifestations of dengue disease – Real or imagined? *Acta Trop.* 2019;199(August):105134. doi:10.1016/j.actatropica.2019.105134
60. IYNGKARAN N, YADAV M, HARUN F, KAMATH KR. Augmented tumour necrosis factor in Reye's syndrome associated with dengue virus. 1992:1466–1467.
61. Larrick JW, Kunkel SL. AUGMENTED RELEASE OF TUMOUR OF TNF AND ENDOTOXIN AND THOSE FOUND IN REYE ' S SYNDROME various. :132–133.
62. Clark I, Whitten R, Molyneux M, Taylor T. Salicylates , nitric oxide , malaria , and Reye ' s syndrome. 2001;357:625–627.
63. Carrillo-Esper R, Galván-Talamantes Y, Carrillo-Córdova CA, Guido-Guerra RE. Anestésicos en sepsis. Conceptos actuales. *Rev Mex Anesthesiol.* 2016;39(2):129–136.
64. Trujillo MCB, Tovar AP. Oxido nítrico. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2008;36(1):45–52. doi:10.1016/s0120-3347(08)61007-2
65. Rosete PG, Sanchez RC, Ledesma RL, Mancilla BE, Galindo EZ. Oxido nítrico, una molécula multifuncional. *Rev del Inst Nac Enfermedades Respir.* 1999;12(4):300–304.
66. Orlowski JP. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? *Crit Care Med.* 1999;27(8):1582–1587.

doi:10.1097/00003246-199908000-00032

67. Alan D, Edwards KM, Bennett SR, et al. Reye ' s Syndrome Associated With Adenovirus Infections in Infants. *Am J Dis Child*. 1985;139(April):4–7.
68. Çaksen H, Güler\* E, Alper M, Üstünbas HB. A Fatal Case of Reye Syndrome after Varicella and Ingestion of Aspirin Reye. *J Dermatol*. 2001;28(1):286–287. doi:10.1080/13518040701205365
69. du Toit-Prinsloo L, Snyman P, Saayman G. Is Reye's syndrome still a valid diagnosis? *SAJCH South African J Child Heal*. 2014;8(2):75–77. doi:10.7196/SAJCH.664
70. Tilki K, Sahin G. USE OF ANALGESICS AND REYE'S SYNDROME. *EMU J Pharm Sci*. 2018;1(1):55–67.
71. Boucher AA, Taylor JM, Luchtman-Jones L. Aspirin in childhood acute ischemic stroke: The evidence for treatment and efficacy testing. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6). doi:10.1002/pbc.27665
72. Looi E. RE: Rotavirus, Hepatitis and Reye Syndrome. 2002;(March):533–534.
73. McMaster P, Wilcken B, Wojtulewicz J, Hunt R. An unusual cause of hepatitis. *J Paediatr Child Health*. 2001;37(6):587–588. doi:10.1046/j.1440-1754.2001.00675.x

74. Ioi H, Kawashima H, Nishimata S, et al. A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J Infect.* 2006;52(4):124–128. doi:10.1016/j.jinf.2005.07.028
75. Crocker JFS, Digout SC, Lee SH, et al. Effects of antipyretics on mortality due to influenza B virus in a mouse model of Reye's syndrome. *Clin Investig Med.* 1998;21(4–5):192–202.
76. Fernández-Dulcey CA, García Ayala E, Pérez LA. Síndrome de Reye congénito asociado a varicela materna. *Medicas UIS.* 2014;27(3):113–121.
77. Liu B, Qi Y. A Severe Case of Reye's Syndrome with Multiorgan Dysfunction after Epstein-Barr Virus Infection. *Chinese Med Sci J.* 2019;34(4):297–299. doi:10.24920/003536
78. Lorenzo P, Vélazquez, Moreno A, et al. *Farmacología Básica y Clínica.* 18a ed. Médica-Panamericana; 2008.
79. Moreno-Brea MR. Tolerabilidad de aspirina. *Rev la Soc Esp del Dolor.* 2005;12(6):357–372.
80. Jara RC, Jiménez IA, Zúñiga AV. Intoxicación aguda por ácido acetilsalicílico. *Rev Clínica la Esc Med UCR – HSJD.* 2016;1(I):8. www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr.
81. Colegio Médico de México FENACOME: El mundo

farmacológico y su antecedente histórico.  
<http://www.colegiomedicodemexico.org/index.php/portfolio/el-mundo-farmacologico-y-su-antecedente-historico/>.  
Consultado marzo 30, 2020.

82. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 13a ed. McGraw-Hill Interamericana; 2019.
83. Sepúlveda RA, Ortega M, Donoso N, Jara A. Intoxicación por ácido acetilsalicílico, fisiopatología y manejo. *Rev Med Chil*. 2018;146(11):1309–1316. doi:10.4067/s0034-98872018001101309
84. Avila JL. Intoxicaciones por salicilatos. 2014;(May). doi:10.13140/2.1.2808.9280
85. Mukhopadhyay A, Sarnaik AP, Deshmukh DR. Interactions of ibuprofen with influenza infection and hyperammonemia in an animal model of reye's syndrome. *Pediatr Res*. 1992;31(3):258–260. doi:10.1203/00006450-199203000-00012
86. Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Saf*. 1997;16(1):1–8. doi:10.2165/00002018-199716010-00001