

11237 59
24.
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ



**ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPÁTICA:
ANÁLISIS DE LA EXPERIENCIA DE 15 AÑOS DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**

Tesis que para obtener la especialidad en Pediatría presenta:

Dr. José Carlos Guerra Godínez

Tutor:

Dra. Liliana Beatriz Worona

Liliana Beatriz Worona

Colaborador:

Dr. Pedro F. Valencia Mayo

GENERACIÓN 1994-1997

MÉXICO, D.F. FEBRERO 1997.



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

2000 JUN 10 10:31 AM
12500 LINDEN
STG
52102

A mi Silvia, lo mejor de mi vida.

A mis padres José Carlos y Gloria, por su incondicional y permanente apoyo.

A mis hermanos Gloria Estrella y Francisco, mis mejores deseos de unidad, superación y honestidad.

A la Doctora Lilitana Worona, agradecido por su interés y dedicación.

A Andrés Guzmán, un buen amigo sincero.

A mis pacientes, mis mejores maestros.

INDICE

Introducción	2
Justificación	7
Objetivos	8
Metodología	9
Resultados	13
Discusión	18
Conclusiones	21
Bibliografía	23
Hoja de captura de datos	28
Gráficas y tablas	31

INTRODUCCION

La enfermedad veno-oclusiva hepática (EVOH), que representa en los niños la causa más común de obstrucción de venas hepáticas pequeñas y medianas (1), se caracteriza por un adelgazamiento concéntrico obliterante y depósito de fibrina en las pequeñas venas hepáticas terminales cuyo diámetro es menor a las 300 micras (centrales y sublobulares o intercalares), sin evidencia de trombosis ó anomalías en las venas suprahepáticas o cava inferior (2).

El evento inicial es el daño al endotelio de las venas centrales o sinusoides centrolobulares, que conlleva a una activación localizada de la cascada de coagulación y depósito de fibrina intramural y en la adventicia. El resultado de la oclusión fibrosa luminal es el incremento de las presiones hemodinámicas sinusoidales y la instalación de un síndrome de hipertensión portal (3, 4, 5).

Esta entidad se observa en pacientes de todas las edades (6, 7). En nuestro país se desconoce su incidencia, sin embargo, en un reporte estadounidense de 398 casos de hipertensión portal infantil representó el 1 % de la etiología global (8) y en Jamaica representa el 30% de los casos de cirrosis (7, 9).

La mayoría de los casos de EVOH se han descrito en países subdesarrollados en donde se conoce por distintos nombres: enfermedad veno-oclusiva de Jamaica, enfermedad hepática de Sudáfrica, cirrosis hepática infantil de Egipto. En Estados Unidos los pacientes provienen de población México-Americana (6, 10-14).

Desde su descripción original en Jamaica en 1954 (15) se le ha relacionado a la ingesta habitual de *alcaloides pirrolizidinos* tóxicos usualmente en forma de remedios populares, suplementos dietéticos o téis de hierbas (16). La lista incluye: *heliotropo* (lengua o hierba del sapo, bigotitos, rabo de mico, alacrancillo, ne-maax, hierba buglosa, hierba melera, hierba de la víbora cascabel), especies de *senecio* (zuzón, hierba cana, hierba caballara, hierba de Puebla, cachanae o caxane, peyote, palo loco, tezcapatlí, jarilla o jaralillo, gordolobo, flor de la vergüenza, papaconi, tzompotonic, tlacochicnic, hierba lombriguera, tanaceto, calandapatle, lechuguilla), *crotalaria* (romerillo), *sinfito* (consuelda), *Polydodium filix* (helecho macho), *Ilex spp* (mate, acebo, agrifolío o aqúifolío),

Cynoglossum, *Adenostyles alliariae* (pimienta) y *Gynora segetum* (T'u-san-chi) (10-13, 17-23).

La conversión enzimática hepatocelular de *alcaloides pirrolizidinos* relativamente no tóxicos genera derivados pirrólicos, sustancias alquiles tóxicas producidas por el sistema del citocromo P-450 (24, 25) que reaccionan con los hepatocitos y el endotelio vascular con la consecuente necrosis hepática con o sin obstrucción postsinusoidal (12). Los derivados pirroles alquilan macromoléculas celulares potencialmente carcinogénicas (26, 27). Asimismo dosis bajas empleadas crónicamente causan hipertensión arterial pulmonar e hipertrofia del ventrículo derecho (11).

En 1979 se reportó el primer caso de EVOH producido como complicación secundaria al uso de quimiorradioterapia en la preparación de pacientes para trasplante de médula ósea (28). Se considera que ésta es la causa principal de la EVOH particularmente cuando se emplean altas dosis de alquilantes y afecta al 50% de los pacientes (29-31). La radiación hepática produce fleboesclerosis y oclusión de pequeñas y medianas venas hepáticas (3, 10, 12, 32), apareciendo progresivamente fibras colágenas dentro de los canales vasculares en los que previamente no había evidencia de trombosis (33). En general se requiere una dosis mínima fraccionada de 30 Gy, aunque dosis menores han sido implicadas en especial cuando son asociadas a quimioterapia (2). Los agentes citotóxicos relacionados a EVOH en el tratamiento de leucemia aguda son: arsenicales, nitrosureas, dacarbazina, citosin arabinósido, azatioprina, BCNU, busulfán, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, mitomicina C, carmustina, doxorubicina y flouxuridina intraarterial (2, 28). La azatioprina utilizada a dosis convencionales en el manejo de pacientes de trasplante renal también se encuentra involucrada en la génesis de la EVOH (34-36).

Asimismo se ha descrito en niños con defectos combinados de células T y B congénitos o familiares (12, 37, 38), posterior a la ingesta de grandes cantidades de polisorbato como preparación de vitamina E (39), secundaria al uso de cistamina en el tratamiento de la cistinosis (40), al uso de anticonceptivos (10), en algunas formas de hepatopatía alcohólica (10), en hipervitaminosis A y luego de la exposición al dióxido de torium (Thorotrast) (2, 41-43). No obstante en algunas ocasiones no es posible determinar asociación con algún agente etiológico (casos "idiopáticos") (12).

El cuadro clínico de la EVOH en niños se divide en tres etapas, sin embargo la historia natural de la enfermedad es variable e incompletamente definida. En áreas endémicas predomina entre los 18 meses y 6 años e inicia con datos de infección de vías respiratorias. La mayoría exhibe una fase aguda que se presenta con súbito desarrollo de distensión y dolor abdominal con hepatomegalia algida, ascitis y en ocasiones ictericia; puede haber esplenomegalia y edema de tobillos; en los casos severos un 20% de los pacientes en esta fase progresan a una insuficiencia hepática fatal. No obstante 50% de los niños logran recuperarse y 30% evolucionan a las fases subaguda y crónica. La etapa subaguda sucede a continuación, o bien después de un intervalo libre de síntomas, con persistencia o reaparición de la hepatomegalia dura a la palpación, esplenomegalia, ascitis recurrente y la evidencia gradual de hipertensión portal. La fase crónica se caracteriza por cirrosis, hígado graso y duro, ascitis persistente; aparece esplenomegalia y circulación colateral abdominal, ictericia y vórices esofágicas, con el consiguiente deterioro progresivo de las pruebas de funcionamiento hepático (2, 7, 12, 44).

El inicio de la enfermedad depende de la naturaleza del evento incitante: en el caso de ingestión de *alcaloides pirolicidinos* luego de varios días, semanas o incluso meses (11), tras 4 ó 5 semanas del trasplante de médula ósea o irradiación hepática (29, 30), ó 12 a 24 meses (hasta 9 años) en caso de uso de azatioprina en receptores de trasplante renal (34-36).

Existen factores predisponentes para el desarrollo de EVOH en receptores de médula ósea. En un análisis de 204 autopsias se identificaron los siguientes: *leucemia, segundo trasplante y daño hepático* previo al trasplante (9). Mc Donald reportó en 1984 una incidencia del 21% de EVOH tres semanas después del trasplante de médula ósea en 255 pacientes. Los factores de riesgo en este estudio fueron: *edad mayor de 15 años, enfermedad maligna* subyacente y antecedente de *hepatitis* (29). En 1987 Jones encontró que de 235 pacientes transplantados de médula ósea 22% desarrollaron la enfermedad, con una mortalidad del 47% (44). La elevación persistente la transaminasa glutámico-oxalacética se asocia a un elevado riesgo de presentación de la EVOH (29, 44).

Recientemente se ha reportado un incremento en la incidencia de la enfermedad en pacientes postransplantados de hasta un 54% con una mortalidad del 15%, que se relaciona con incremento en las dosis de terapia citorreductiva (30).

En el diagnóstico de esta patología, el ultrasonido doppler permite en ocasiones detectar la elevación de la presión esplénica y portal, siendo

normal la presión del sistema prehepático. La esplenoportografía puede revelar una retención prolongada del medio de contraste dentro del hígado. La presión en cuña hepática suele estar elevada (bloqueo postsinusoidal), y el contraste aplicado en este sitio generalmente es incapaz de experimentar un reflujo dentro de las áreas sinusoidales y presinusoidales (12, 45). La venografía hepática es de utilidad cuando demuestra el reemplazo de las venas pequeñas por una red de vasos tortuosos colaterales (29, 46).

La biopsia hepática de un espécimen adecuado confirma el diagnóstico. En etapas tempranas hay eritrocitos atrapados dentro de la proliferación edematosa endotelial. Posteriormente los hallazgos se relacionan a la obstrucción aguda del flujo venoso: congestión centrolobulillar con dilatación de los sinusoides y necrosis centrolobulillar y hepatocelular; las lesiones obliterantes se distribuyen focalmente. Al progresar el daño en la capa subintima, hay crecimiento fibroso denso dentro de los pequeños canales vasculares y los hallazgos crónicos son fibrosis perivenular, pericelular y colagenización de las áreas centrolobulillares; los vasos dañados se reemplazan por vasos neoformados. El grado de proliferación del tejido conectivo refleja semicuantitativamente el prolongado proceso endofebril (10, 12, 45). A medida que progresa la enfermedad, la trama reticular se colapsa y presenta fibrosis hepática generalizada (7, 10, 12, 31, 34, 45, 47). La cirrosis en las formas crónicas es indistinguible de la producida por otras causas (12, 48-50). Otras formas de presentación histológica de la EVOH, son la *dilatación sinusoidal* en casos secundarios a ingesta prolongada de anticonceptivos orales (51, 52), administración de azatioprina y vitamina A (4, 41, 53, 54), la *hiperplasia de hepatocitos* como gruesas placas que involucran la región periportal y se expanden como nódulos semejantes a los encontrados en la hiperplasia nodular regenerativa, y la *peliosis hepatitis* constituida por cavidades de sangre que ocupan el parénquima hepático. Estos datos pueden observarse particularmente en pacientes postransplantados renales tratados con azatioprina, en la hipervitaminosis A, en los que recibieron 6-tioguanina, dióxido de torium, cloruro de vinil y en los expuestos a arsénico, y pueden confundir el diagnóstico (4, 34, 55-60).

La identificación temprana de estos pacientes es esencial debido a la elevada mortalidad secundaria a las complicaciones que se presentan (61, 62). El pronóstico de la enfermedad puede mejorarse si se retira gradualmente el agente causal implicado antes de que evolucione a la fase crónica (2). La muerte sobreviene en general a consecuencia de hemorragia y hematemesis más que por insuficiencia hepática (7); 20% de los pacientes que consumen *alcaloides pirrolizidinos* fallecen poco después

de haber hecho el diagnóstico como resultado de falla hepática aguda, mientras que en los casos relacionados a receptores de trasplante renal y de médula ósea la mortalidad se eleva a un 50% (30, 34, 36).

No existe en la actualidad un tratamiento específico para esta enfermedad. Las medidas de apoyo tienen una función central en el manejo de estos pacientes. La terapéutica se enfoca a las manifestaciones de la hipertensión portal (17, 61-71) y de la ascitis (17, 72-74).

Dado que en la actualidad se ha logrado un amplio acuerdo acerca de los criterios para trasplante hepático en casos de enfermedad hepática terminal (75), éste podría representar una alternativa terapéutica promisoría para este grupo de pacientes.

JUSTIFICACIÓN

La información médica nacional respecto a la enfermedad veno-oclusiva hepática es prácticamente inexistente. Su origen se ha atribuido en algunos países predominantemente al uso de quimiorradioterapia en la preparación de pacientes para trasplante de médula ósea (9, 28-31, 44), empleo de agentes citotóxicos en el tratamiento de la leucemia aguda (2, 28) y administración de azatioprina en el manejo de pacientes sometidos a trasplante renal (34-36), mientras que en otros se relaciona básicamente con la ingesta de hierbas tóxicas (10-13, 16-23).

En tal sentido, México es un país que conserva aún tradiciones ancestrales, y de ellas la herbolaría marca una práctica común en la mayor parte de su población. De su riqueza geográfica natural, destaca la amplitud de su flora, sobre todo en regiones tales como la Huasteca, en donde existe una gran variedad de hierbas de consumo popular, algunas potencialmente tóxicas como se muestra en la tabla 1 (10-13, 16-23).

En relación con los otros factores mencionados, es importante aclarar que, si bien en nuestra institución aún no se lleva a cabo el trasplante de médula ósea, existe un número significativo de pacientes sometidos a trasplante renal como también a quimio y radioterapia.

Por lo tanto, reviste importancia conocer la frecuencia que esta enfermedad representa en el contexto de la hepatopatías así como saber si todos estos factores tienen repercusión en el desarrollo de enfermedad veno-oclusiva hepática en nuestro medio, ya que no se ha explorado su relación y nuestros pacientes podrían comportarse de manera diferente tanto en relación a los factores etiológicos como a su evolución.

OBJETIVOS

- I) Determinar el porcentaje que representa la enfermedad veno-oclusiva hepática dentro del contexto de las hepatopatías en los últimos 15 años en el Hospital Infantil de México.
- II) Conocer las formas de presentación y evolución de la enfermedad en nuestros pacientes.

METODOLOGIA

Se revisarán todos los reportes patológicos correspondientes a los pacientes sometidos a biopsia hepática en el periodo señalado. Las laminillas de aquellos con diagnóstico de enfermedad veno-oclusiva hepática, serán revisadas por un solo patólogo con la finalidad de evitar la variación interobservador. El mismo realizará la estadificación en base a las modificaciones histológicas encontradas, cuya intensidad será medida como:

"0":	cuando no exista cambio alguno.
"X":	cuando el cambio esté presente en forma leve, mínima, focal o incipiente.
"XX":	cuando el cambio esté francamente establecido.
"XXX":	cuando el cambio sea extenso.
"NV":	cuando dicho cambio no sea valorable.

Se considerará estadio agudo cuando se encuentre:

Venulitis: caracterizada por edema, separación y apoptosis de las células endoteliales, así como ruptura de la membrana basal.
Necrosis fibrinoide perivenular: extravasación de eritrocitos en la zona III.
Infiltración de eritrocitos al espacio de Disse en la zona III.
Dilatación de los sinusoides en la zona III.
Vacuolas hipoxicas en hepatocitos.
Sustitución de placas de hepatocitos por eritrocitos en la zona III.
Oclusión luminal.
Necrosis aguda del parénquima.

Se considerará estadio subagudo cuando además se encuentre:

Macrófagos en la zona III.
Fibroblastos en la zona III.
Mononucleares en la zona III.
Capilarización de sinusoides en la zona III.
Compresión de placas de hepatocitos en la zona III.

Se considerará estadio crónico cuando presente:

Puentes de fibrosis.
Células de Ito.
Regeneración.

Dilatación de sinusoides en zonas II y I.
Capilarización de sinusoides en zonas II y I.
Cirrosis.

Se reportará como agudo y crónico cuando los datos encontrados correspondan a una etapa crónica con actividad, entendiéndose por la misma, la presencia de daño agudo (*necrosis fibrinoide perivenular, dilatación de sinusoides en zona III, sustitución de placas de hepatocitos por eritrocitos, etc.*) en un fondo de cambios crónicos (*fibrosis, regeneración, etc.*).

Para el análisis de sus expedientes se considerarán las siguientes variables:

1. FACTORES PREDISPONENTES. Presencia de uno o más de los siguientes antecedentes:

- 1) Ingesta de tés hepatotóxicos.
- 2) Antecedente de recibir quimioterapia.
- 3) Antecedente de recibir radioterapia.
- 4) Azatioprina en el manejo de trasplante renal.
- 5) Antecedente de hepatopatía.
- 6) Otros.
- 7) Casos "idlopáticos".

2. TÉS HEPATOTOXICOS. Antecedente de ingestión de uno o más de los siguientes tés:

- 1) Consuelda o sínfito.
- 2) Gordolobo (senecio, zuzón, hierba cana, hierba caballar, hierba de la Puebla, cachanae, palo loco, jarilla o jaralillo, chical, hierba lombriguera, tanaceto, lechuguilla, flor de la vergüenza, papaconi, tzompotonic, tiacochinic, calanpacatle, peyote).
- 3) Heliotropo (lengua o hierba del sapo, bigotitos, rabo de mico, alacrancillo, ne-maax, hierba buglosa, hierba melera, hierba de la víbora cascabel).
- 4) Mate (acebo, agrófolio o aquifolio).
- 5) Crotalia o romerillo.
- 6) Helecho macho.
- 7) Pimienta.
- 8) Otros.
- 9) No se interrogó antecedente.

3. QUIMIOTERAPIA. Antecedente de aplicación de uno o más de los siguientes fármacos:

- 1) Dacarbazina.
- 2) Citosín arabinósido.
- 3) Azatoprina.
- 4) BCNU.
- 5) Busulfán.
- 6) Dimetilbusulfán.
- 7) 6-mercaptopurina.
- 8) Oxido N incidino.
- 9) Uretano.
- 10) Mitomicina C.
- 11) Otra.

4. RADIOTERAPIA. Antecedente de haber recibido esta medida terapéutica.

- 1) Sí.
- 2) No.
- 3) Se desconoce.

5. AZATIOPRINA Y TRANSPLANTE RENAL. Antecedente de esta asociación.

- 1) Sí.
- 2) No.
- 3) Se desconoce.

6. HEPATOPATIA PREVIA. Historia de una o más patologías hepáticas antes del desarrollo de EVOH:

- 1) Hepatitis viral.
- 2) Otras.

7. MODO DE PRESENTACIÓN. Estadio clínico en el cual se encuentra el paciente al ingreso al Hospital Infantil de México.

- 1) *Fase aguda:* caracterizada por súbito desarrollo de distensión y dolor abdominal con hepatalgia, ascitis y en ocasiones ictericia; con o sin esplenomegalia y edema de tobillos.

2) *Fase subaguda*: persistencia o reaparición luego de un intervalo asintomático, de hepatomegalia dura, esplenomegalia, ascitis recurrente y la evidencia gradual de hipertensión portal.

3) *Fase crónica*: ascitis persistente, esplenomegalia, circulación colateral abdominal, ictericia y várices esofágicas; deterioro de las pruebas de funcionamiento hepático. Histología: hígado graso o cirrosis.

8. TRATAMIENTO. Utilización de una o más de las siguientes medidas terapéuticas indicadas en el hospital en cualquier etapa de la evolución de la enfermedad:

- 1) *Albumina*: transfusión intravenosa.
- 2) *Escleroterapia*: de várices esofágicas.
- 3) *Paracentesis evacuatoria*: en caso de ascitis a tensión que ocasione dificultad respiratoria.
- 4) *Transfusión*: de cualquier derivado hemático: sangre total, paquete de glóbulos rojos, plasma o concentrados plaquetarios.
- 5) *Cirugía derivativa*: procedimientos quirúrgicos de manejo de hipertensión portal.
- 6) *Desvascularización*: procedimiento de Sugiura.
- 7) *Más de algún procedimiento enunciado sin requerirse cirugía.*
- 8) *Más de algún procedimiento enunciado realizándose además cirugía.*

9. EVOLUCIÓN FINAL. Estado del paciente de acuerdo al último registro de asistencia al hospital.

- 1) *Curación*: remisión de los signos y síntomas de la enfermedad.
- 2) *Hipertensión portal sin hemorragia*.
- 3) *Hipertensión portal con hemorragia*.
- 4) *Insuficiencia hepática*.
- 5) *Muerte*.

10. CAUSA DE DEFUNCIÓN. Situación (es) que originaron el deceso del paciente:

- 1) *Choque hipovolémico*: secundario a hemorragia por sangrado de tubo digestivo.
- 2) *Insuficiencia hepática*.
- 3) *Otra*.

El análisis e interpretación de la información se realizará mediante estadística descriptiva de los resultados obtenidos.

RESULTADOS

Del total de las hepatopatías diagnosticadas por biopsia, la EVOH representó el 0.9% (tabla 2) correspondiente a doce pacientes (seis niños y seis niñas) cuyas edades fluctuaron entre 75 días y 14 años. La tercera parte estuvo representada por menores de dos años (gráfica 1).

La procedencia de los pacientes se ilustra en la gráfica 3.

Con respecto a los factores descritos en la literatura en relación con el desarrollo de EVOH, sólo en cinco casos se registró alguno. Todos correspondieron a ingestión acostumbrada de tés de hierbas; no obstante únicamente dos pudieron catalogarse como hepatotóxicos: un caso correspondió a una adolescente de 14 años que ingería té de gordolobo y el otro a una niña de seis años que consumía té de pimienta. En dos casos se reportó consumo de tés de hierbas silvestres no especificadas y en otro se reportó ingestión de té de anís estrella, conocido neurotóxico del que no se mencionan aún efectos tóxicos a nivel hepático. El 25% de los casos no fue interrogado en este sentido. Entre otros antecedentes, se registró la exposición previa a un fumigante órganofosforado en un paciente de diez años.

En el momento del diagnóstico, los pacientes fueron clasificados de acuerdo a los datos clínicos, de laboratorio y gabinete en tres estadios clínicos: agudo, subagudo y crónico (2, 7, 12, 44, 61) (tabla 3). De un total de doce pacientes, solo uno se encontró en el estadio agudo, con un tiempo de evolución de catorce días. Cinco casos correspondieron al estadio subagudo, con presentación en uno de ellos, como un síndrome colestásico neonatal que comenzó a manifestarse a partir de los dos días de vida, y en otro, como encefalopatía hepática. Los seis restantes fueron catalogados como crónicos, y de ellos dos consultaron por primera vez por hemorragia digestiva alta.

Para éstos, el tiempo medio en el momento del diagnóstico de evolución fue de 18.8 meses, (rango: 0.67-48) y para los subagudos de 6.8 meses (rango: 0.57-17).

Los hallazgos clínicos encontrados fueron: distensión abdominal (11/12; 91.66%), palidez (11/12; 91.66%), ascitis (10/12; 83.33%), hepatomegalia (10/12; 83.33%), red venosa colateral (9/12; 75%), edema (7/12; 58.33%), anorexia o hiporexia (6/12; 50%), fiebre (6/12; 50%), retardo en el

crecimiento (6/12: 50%), ictericia (5/12: 41.66%), esplenomegalia (4/12: 33.33%), dolor abdominal (3/12: 25%), retardo en caracteres sexuales secundarios (3/12: 50%), coluria (2/12: 16.66%), melena (2/12: 16.66%), dedos en palillo de tambor (1/12: 8.33%) y hematemesis (1/12: 8.33%) (tabla 4).

Los datos de laboratorio registrados al Ingreso fueron: hipoalbuminemia (12/12: 100%), anemia (10/12: 83.33%), tiempos de coagulación prolongados (7/12: 58.33%), hipocalcemia (7/12: 58.33%), hiperbilirrubinemia (con un patrón colestásico) (6/12: 50%), elevación de aspartato-aminotransferasa (TGO) (5/12: 41.66%), elevación del amonio sérico (3/12: 25%), elevación de alanino-aminotransferasa (2/12: 16.66%), hipoproteinemia (2/12: 16.66%), azoemia (2/12: 16.66%), hiponatremia (2/12: 16.66%), hipocalcemia (2/12: 16.66%) y leucopenia (1/12: 8.33%) (tabla 5).

Además de los exámenes de laboratorio, se utilizaron los siguientes estudios diagnósticos complementarios: ultrasonido abdominal convencional (12/12: 100%), endoscopia (8/12: 66.66%), tomografía abdominal (6/12: 50%), gammagrama hepático (5/12: 41.66%), serología viral (A, B, C) (5/12: 41.66%), venocavografía (4/12: 33.33%), serie esófago-gastro-duodenal (4/12: 33.33%), ultrasonido doppler (3/12: 25%), urografía excretora (3/12: 25%), determinación de alfa-1-antitripsina (3/12: 25%), rastreo para tuberculosis (3/12: 25%), mesentericoportografía (2/12: 16.66%), serología de TORCH (2/12: 16.66%), aspirado de médula ósea (2/12: 16.66%), ceruloplasmina y determinación de cobre (2/12: 16.66%), esplenoportografía (1/12: 8.33%), serología para HIV (1/12: 8.33%) y colangiografía transoperatoria (1/12: 8.33%) (tabla 6).

El ultrasonido abdominal convencional reportó hepatomegalia y ascitis en cuatro pacientes (33.33%), hepatopatía difusa y ascitis en cuatro (33.33%), hepatoesplenomegalia en dos (16.67%), hepatomegalia en uno (8.33%) y fue normal en el paciente restante (8.33%) (tabla 7).

La esofagogastroduodenoscopia hizo el diagnóstico de várices esofágicas en tres de ocho pacientes (37.5%), en dos reveló la presencia de algún proceso inflamatorio (25%) y resultó normal en tres (tabla 8).

La tomografía abdominal diagnóstico hepatomegalia en cuatro de seis pacientes (66.66%), con imagen sugestiva en dos de ellos de masa tumoral (33.33%) y en otro de lipomatosis retroperitoneal; en un caso fue compatible con enfermedad granulomatosa hepática (16.66%) y en otro con cirrosis (16.66%) (tabla 9).

El gammagrama hepático practicado a cinco pacientes demostró la presencia de hepatomegalia en cuatro (80%), con datos sugestivos de proceso ocupante hepático en dos de los mismos (tabla 10).

De los cuatro pacientes sometidos a venocavografía, tres presentaron obstrucción de la porción intrahepática de la vena cava inferior, con permeabilidad de las venas suprahepáticas en uno de ellos (tabla 11).

La serie esofagogastroduodenal realizada en cuatro pacientes solo reportó una imagen compatible con vórices esofágicas en un caso; los restantes hallazgos no fueron significativos para el diagnóstico.

El ultrasonido doppler descartó el diagnóstico de síndrome de Budd-Chiari así como de hipertensión portal prehepática en los tres casos en que fue solicitado.

Entre los restantes estudios angiográficos, la mesentericoportografía utilizada solo en dos pacientes, reportó como único dato la presencia de hipertensión del sistema porta en uno de los casos y fue normal en el otro. La única esplenoportografía realizada corroboró el diagnóstico de hipertensión portal intrahepática y demostró la presencia de una derivación porto-cava espontánea.

La colangiografía transoperatoria practicada al lactante portador de un síndrome colestático neonatal permitió descartar obstrucción de la vía biliar extrahepática.

De todos los estudios seriológicos solicitados (tabla 6), solo se reportó positividad para anticuerpos totales contra el virus de la hepatitis A en tres casos, uno de los cuales presentó además anticuerpos IgM e IgG positivos contra el virus de Epstein Barr.

Los restantes estudios solicitados (tabla 6), fueron negativos.

El diagnóstico histológico fue corroborado en los doce pacientes mediante una nueva revisión de las laminillas por un mismo patólogo, y se estandarizaron según los criterios previamente especificados (tabla 12). Cuatro pacientes presentaron cambios histológicos propios de la fase aguda, seis de la fase crónica. En los dos casos restantes existieron cambios compatibles con ambos estadios.

Como estados patológicos concomitantes, once pacientes presentaron desnutrición, siendo crónica en seis de los mismos. En tres niños se

detectaron cardiopatías: una niña de cuatro años con prolapso de la válvula mitral, (en quien se diagnosticó la EVOH tres años después); un niño de 2 años 9 meses en quien se diagnosticó miocardiopatía restrictiva del ventrículo derecho, pericarditis constrictiva y edema agudo pulmonar tres meses más tarde, y un niño de 3 años con fibrosis subendocárdica, miocardiopatía restrictiva, insuficiencia tricuspídea y derrame pericárdico desde su ingreso. En dos pacientes hubo evidencia de neoplasia; el primero, niño de 10 años con diagnóstico transoperatorio de hemangiodotelioma hepático (sometido a embolización un mes después) y el segundo, adolescente de 14 años, con lipomatosis difusa retroperitoneal.

En relación al tratamiento, 9 pacientes requirieron transfusión con derivados hemáticos y seis con albúmina, ocho paracentesis evacuatoria y dos escleroterapia de várices. Ningún enfermo se sometió a tratamiento quirúrgico derivativo aunque estaba planeado en tres casos, dos no regresaron a control y el restante falleció antes de la cirugía.

Respecto a la evolución final, del único niño diagnosticado en el estadio clínico agudo, no se conoce la evolución a largo plazo ya que su último control fue a los dos meses del alta. No obstante, en ese momento se reportó asintomático y con normalización de las pruebas de funcionamiento hepático. De los niños diagnosticados en el estadio subagudo, dos permanecieron sin variaciones en el último control (tres y diez meses del diagnóstico respectivamente), uno no regresó, otro evolucionó a estadio crónico requiriendo tres hospitalizaciones por encefalopatía hepática y el restante falleció como complicación de una meningitis purulenta. De los pacientes clasificados como crónicos, uno requirió sesiones reiteradas de escleroterapia, uno permaneció sin variaciones clínicas durante trece meses, uno no volvió y los tres restantes fallecieron. Las causas de defunción en éstos fueron: insuficiencia hepática en dos y hemorragia cerebral como complicación de traumatismo craneoencefálico en uno.

El tiempo medio de supervivencia fue de 15.9 meses (rango: 1-91).

Tratando de establecer una correlación entre las características clínicas e histológicas, resultó que existe concordancia en el 83.33% (5/6) de los seis crónicos, en el 40% (2/5) de los subagudos y en el único caso agudo. Uno de los casos crónicos mostró cambios histológicos correspondientes al estadio subagudo y de los restantes casos catalogados clínicamente como subagudos, dos presentaron cambios histológicos crónicos, y uno agudos.

Uno de los casos subagudos con cambios histológicos también correspondientes al estadio subagudo, mostró nuevamente concordancia clínico-patológica luego de 2 años 6 meses en que evolucionó clínica e histológicamente a un estadio crónico (tabla 13).

De tal puede afirmarse que hubo concordancia clínico-patológica en el 66.67% de los casos (8/12).

DISCUSION

Del análisis de nuestra serie surge la baja incidencia que tiene la EVOH en el contexto de las hepatopatías en nuestro medio. No obstante, es necesario aclarar que en esta serie se incluyeron solo los casos diagnosticados por biopsia y no todos los pacientes con hepatopatía son sometidos a biopsia hepática, menos aún los que presentan afección hepática aguda, por lo que cabe la posibilidad de que existan casos subdiagnosticados.

En relación a los factores que pudieran estar involucrados en el desarrollo de la enfermedad, únicamente en dos pacientes fue clara la ingesta de tés hepatotóxicos. En dos de los casos en que se registró el antecedente de consumo de tés no se constató el nombre de la hierba utilizada por lo que no se puede descartar su posible hepatotoxicidad, así como tampoco la ingestión de sustancias hepatotóxicas en la cuarta parte de los pacientes que no fue interrogado en este sentido. Sin embargo, si observamos que su lugar de procedencia coincide francamente con la zona de concentración y mayor consumo de tés hepatotóxicos, es factible que sean más los casos relacionados con este tipo de alcaloides (gráficas 2 y 3).

En un escolar de 10 años se refirió contacto previo con Parathión. Este fumigante, utilizado frecuentemente en la agricultura, jardinería y aún en el hogar, es considerado como el principal responsable del envenenamiento y muerte accidental por compuestos organofosforados (76). Aparte de sus efectos anticolinesterasa sobre la placa motora y el sistema nervioso central, se describen acciones organotóxicas directas locales, digestivas (duodenal, hepático), respiratorias y renales (77).

No existen reportes previos que relacionen este tóxico con el desarrollo de EVOH y dado que el antecedente solo se registró en un caso, por el momento no tiene un valor significativo. De todos modos se deberá investigar más en un futuro.

En relación con los otros factores reportados en la literatura como son el uso de quimio y radioterapia, es interesante resaltar que no hemos encontrado esta asociación a pesar de existir en nuestro hospital un elevado número de pacientes sometidos a este tipo de tratamientos. Esto puede deberse en parte al hallazgo de otros factores (generalmente virus) a los que frecuentemente se les atribuye el daño hepático y a que las

manifestaciones clínicas del mismo en algunos casos no fundamentan, y en otros contraindican la realización de biopsia hepática.

Acerca del cuadro clínico, es interesante recalcar que solo en un caso de los doce el diagnóstico se hizo en el estado agudo, y de no ser porque el paciente era portador de una enteropatía perdedora de proteínas que lo llevó a exploración abdominal para toma de biopsia intestinal, la biopsia hepática y, por lo tanto el diagnóstico, no se hubieran realizado en esta etapa. La mayoría de los casos se diagnosticaron en etapas tardías de la enfermedad, con francos datos de hipertensión portal e incluso de insuficiencia hepática.

Esto hace evidente la necesidad de una mayor sensibilización médica a efectos de lograr un diagnóstico más temprano y la identificación oportuna de los factores que pueden estar involucrados con la finalidad de eliminarlos, evitando que el daño siga avanzando hasta etapas irreversibles.

En cuanto al caso que se ingresó como síndrome colestático neonatal cabe mencionar que hasta el momento solo existe un caso reportado en la literatura (78). El nuestro representa el segundo con esta forma clínica de presentación, por lo que creemos conveniente considerar a la EVOH en el diagnóstico diferencial de este síndrome.

Es interesante resaltar el hecho de que dos de nuestros pacientes eran hermanos, y que a su vez tenían el antecedente de otra hermana con el mismo diagnóstico hecho previamente en otro centro de salud. Las laminillas correspondientes a las biopsias hepáticas de los tres hermanos fueron revisadas por nuestro patólogo confirmándose la presencia de EVOH en todos ellos. Si bien solo para uno de ellos se refiere ingesta de té de hierbas silvestres no especificadas, al no haberse consignado este dato para los otros, resulta imposible descartar o afirmar la exposición a un mismo tóxico en el medio familiar, aunque parece probable. Así, la similitud de la lesión hepática en los tres hermanos pudo estar condicionada por la existencia del algún trastorno genético aún desconocido que los halla hecho vulnerables a un factor tóxico externo.

Respecto a las patologías asociadas, creemos necesario considerar a las cardiopatías ya que éstas pueden por sí solas condicionar la presencia de edema, ascitis y hepatomegalia, confundiendo y por lo tanto retrasando el diagnóstico de EVOH si no se consideran además otros datos clínicos y/o laboratoriales. Tal es el caso de una de nuestras pacientes en la que dicho diagnóstico se hizo tres años después de su primer contacto hospitalario, en

el cual además de la sintomatología referida atribuida a su cardiopatía ya había manifestado alteraciones en el funcionamiento hepático.

Otra patología asociada que merece especial mención es la desnutrición, que acompañó a todos nuestros pacientes con excepción del diagnosticado en el estadio agudo. Esto demuestra el efecto negativo que tiene esta entidad sobre el estado nutricional y, resalta la necesidad de reforzar las medidas dirigidas al logro de una adecuada recuperación en tal sentido.

De los estudios de diagnóstico complementarios no es posible hacer un análisis significativo ya que no todos los pacientes fueron sometidos a los mismos. Sin embargo, de una manera simple podemos ver que el ultrasonido abdominal convencional no fue de mucha utilidad ya que reportó los mismos datos que el examen físico. Igual consideración puede hacerse en relación a la tomografía abdominal y al gammagrama hepático, los que en dos casos confundieron aún más el diagnóstico al reportar imágenes sugestivas de procesos ocupativos hepáticos que más tarde fueron descartados. Aunque el diagnóstico definitivo de EVOH es histológico, el ultrasonido doppler así como los estudios angiográficos demostraron ser de utilidad al permitir localizar el sitio de la hipertensión portal.

Tal como se aprecia en la tabla 13 no siempre es posible establecer una clara correlación clínico-patológica, hecho que se hace más evidente para los pacientes clasificados clínicamente como subagudos. Estos casos, en los que histológicamente se encontraron cambios propios de la etapa aguda, subaguda y crónica, representan un grupo clínicamente mal definido al no poder catalogarse como agudos ni como crónicos y, con manifestaciones que pudieran corresponder a ambos. El hecho de ser éste un estadio de transición, tal vez justifique en parte la diversidad histológica reportada. Por otra parte, parece probable encontrar manifestaciones histológicas propias de un estadio subagudo en algunos de los casos catalogados clínicamente como crónicos. Es aquí donde adquiere relevancia la realización temprana de la biopsia hepática y su consiguiente estadificación histológica, ya que, si se actúa oportunamente (en estadios histológicos agudo y subagudo) eliminando el tóxico involucrado, es probable que el daño pueda detenerse evitando su progresión a una lesión irreversible.

CONCLUSIONES

1. La incidencia con que se presentó la EVOH en nuestra institución en los últimos 15 años fue del 0.9%.
2. La edad de los pacientes osciló entre 75 días de vida y 14 años, con igual distribución para ambos sexos.
3. La mayoría de los pacientes fue originaria de las zonas del país en donde existe mayor consumo de hierbas hepatotóxicas.
4. No fue posible identificar la relación con consumo de sustancias hepatotóxicas en el 41.67%, debido a la falta de un interrogatorio adecuado. En tal sentido, y teniendo en cuenta que en nuestro medio la ingesta de té de hierbas representa una costumbre muy arraigada, es conveniente incluir en cada expediente una nómina completa de las hierbas conocidas hasta el momento como hepatotóxicas, tiempo de exposición, dosis y frecuencia. De esta manera se podrá determinar si realmente el consumo de las mismas se relaciona con la génesis de la EVOH.
5. No se encontraron casos relacionados a quimio y/o radioterapia así como tampoco a tratamiento con azatioprina, por lo que en los casos sometidos a estos tipos de terapia, será conveniente buscar intencionadamente hepatotoxicidad aún en presencia de otros factores que puedan explicar daño hepático.
6. Es probable que algún mecanismo genético esté involucrado en la génesis de esta entidad, situación que se deberá investigar con posterioridad.
7. La mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas clínicas tardías (50% en el estadio crónico y 41.66% en el subagudo), en parte por falta de información en relación a esta entidad, por lo que se hace necesario una mayor sensibilización médica a efectos de lograr un diagnóstico más temprano así como la identificación oportuna de los factores hepatotóxicos.
8. Los casos subagudos pueden presentarse como encefalopatía hepática e incluso como un síndrome colestásico neonatal, por lo que la EVOH deberá considerarse tanto en el diagnóstico diferencial de encefalopatía hepática como el de síndrome colestásico neonatal.

9. Los casos crónicos no siempre se presentan con hemorragia digestiva alta.
10. Puede existir asociación con cardiopatía, por lo que la presencia de una hepatomegalia congestiva persistente, aún ante la evidencia de cardiopatía, debe sugerir la posibilidad diagnóstica de EVOH.
11. La EVOH de evolución subaguda y crónica tiene un efecto negativo sobre el estado nutricional de los pacientes por lo que se requiere reforzar la terapia nutricional en estos casos.
12. El ultrasonido doppler y los estudios angiográficos son complementos útiles para el diagnóstico.
13. Existió correlación clínico-patológica en el 66.67% de los casos.
14. Es factible que en algunos casos, los cambios histológicos correspondan a etapas más tempranas que las sugeridas clínicamente, por lo que la realización de una biopsia hepática temprana y su correspondiente estadificación permitirán eliminar el tóxico implicado antes de que se instale una lesión irreversible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farrell MK, Bucuvala JC, Systemic disease and the liver, Suchy FJ, Liver disease in children, Mosby, 1994, 582-583, 598.
2. Lee RG, Vascular disorders, Lee RG, Diagnostic liver pathology, St Louis, Mosby, 1994, 309-39.
3. Fajardo LF, Colby TV. Pathogenesis of veno-occlusive liver disease after radiation. Arch Pathol Lab Med 1980;104:584-8.
4. Haboubi NY, Ali HH, Whitwell HL y col. Role of endothelial cell injury in the spectrum of azathioprine-induced liver disease after renal transplant: light microscopy and ultrastructural observations. Am J Gastroenterol 1988;83:256-61.
5. Shulman HM, Gown AM, Nugent DJ. Hepatic venoocclusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. Am J Pathol 1987;127:549-58.
6. Roulet M, Laurini R, Rivier L, Calame A. Hepatic veno-occlusive disease in a newborn infant of a woman drinking herbal tea. J Pediatr 1988;112:433-6.
7. Bolt RJ, Enfermedades de los vasos sanguíneos hepáticos, Bockus HL, Gastroenterología, tercera edición, Barcelona, Salvat, 1984, 518-22.
8. Bernard O, Alvarez F, Brunelle F y col. Portal hypertension in children. Clin Gastroenterol 1985;14:33-55.
9. Bras G y col. Cirrhosis of the liver in Jamaica. J Path Bact 1961;82:503.
10. Selzer G, Parker RGF. Senecio poisoning exhibiting as Chiari's syndrome: A report on twelve cases. Am J Pathol 1951;27:885-907.
11. Tandon BN, Tandon Hd, Tandon RK y col. An epidemic of veno-occlusive disease of liver in Central India. Lancet 1976;2:271-2.
12. Silverman A, Roy CC, Portal hypertension, Pediatric clinical gastroenterology, third edition, Mosby, 1983, 791-6.
13. Mohabbat O, Younos MS, Merzad AA y col. An outbreak of hepatic veno-occlusive disease in northwestern Afghanistan. Lancet 1976;2:269-71.
14. Stillman AE, Huxtable R, Consroe P, Kohnen P, Smith S. Hepatic veno-occlusive disease due to pyrrolizidine (senecio) poisoning in Arizona. Gastroenterology 1977;73:349-52.
15. Hernández GC, Hígado y alteraciones circulatorias, Fundación Jiménez Díaz, Patología médica, Barcelona, Salvat, 1986, 566-7.
16. Lewin NA, Howland MA, Goldfrank LR, Herbal preparations, Goldfrank's Toxicologic emergencies, 5th edition, Norwalk, Appleton & Lange, 1994, 963-79.

17. Rainer PJ. Complications of chronic liver disease. Gracey M, Burke V, Pediatric Gastroenterology and Hepatology, third edition, Boston, Blackwell scientific publications, 1993, 696-709.
18. Ridker PM, Ohkuma S, McDermott WV y col. Hepatic veno-occlusive disease associated with the consumption of pyrrolizidine-containing dietary supplements. Gastroenterology 1985;88:1050-4.
19. Bach N, Thung SN, Schaffner F. Comfrey herb-tea Induced hepatic veno-occlusive disease. Am J Med 1989;87:97-9.
20. Reynolds TB, Hipertensión portal, Shiff L, Enfermedades del hígado, Barcelona, salvat, 1980, 372, 402-4.
21. Sperl W, Stuppner H, Gasser I, Judmaier W, Dietze O, Vogel W. Reversible hepatic veno-occlusive disease in an infant after consumption of pyrrolizidine-containing herbal tea. Eur J Pediatr 1995;112-6.
22. Piñeyro LA. Toxicología de las plantas mexicanas. Lozoya LX, Estado actual del conocimiento en plantas medicinales mexicanas, Instituto mexicano para el estudio de las plantas medicinales, A.C., 1976:163-72.
23. Martínez M. Plantas medicinales de México, quinta edición, México, ediciones Botas, 1969.
24. Mattocks AR: Toxicity of pyrrolizidine alkaloids. Nature 1968;217:723-78.
25. Williams DE, Reed RL, Kezierski B y col. Bioactivation and detoxication of the pyrrolizidine alkaloid senecionine by cytochore P-450 enzymes in rat liver. Drug Metab Dispos 1983;17:387-92.
26. Keays R, Hamison PM, Wendon JA. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: A prospective controlled trial. Br Med J 1991;303:1026-9.
27. Mattocks AR. Pyrrolic and N-oxide metabolites formed from pyrrolizidine alkaloids by hepatic microsomes in vitro: Relevence to in vivo hepatotoxicity. Chemobiol Interaction 1983;43:209-22.
28. Jones RJ, Karnthorn S, Lee K y col. Venocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987;44:778-83.
29. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE, Shulman HM, Thomas D. Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology 1984;4:116-22.
30. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD y col. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 pacientes. Ann Int Med 1993;118:255-67.
31. Shulman HM, McDonald GB, Matthews y col. An analysis of hepatic venocclusive disease and centrilobular hepatic degeneration following bone marrow transplantation. Gastroenterology 1980; 79:1178-91.

32. Rowland R, Pieterse AS, Kimber RJ y col. Radiation veno-occlusive liver disease. Aust NZ J Med 1981;11:534-8.
33. Reed G, Cox AJ. The human liver after radiation injury. Am J Pathol 1966;48:597-607.
34. Katzka DA, Saul SH, Jorkasky D y col. Azathioprine and hepatic venoocclusive disease in renal transplant patients. Gastroenterology 1986;90:446-54.
35. Marubbio AT, Danielson B. Hepatic veno-occlusive disease in renal transplant patient receiving azathioprine. Gastroenterology 1975;69:739-43.
36. Read AE, Wiesner RH, LaBrecque DR y col. Hepatic veno-occlusive disease associated with renal transplantation and azathioprine therapy. Ann Intern Med 1986;104:651-5.
37. Etzioni A, Benderly A, Rosenthal E y col. Defective humoral and cellular immune functions associated with veno-occlusive disease of the liver. J Pediatr 1987;110:549-54.
38. Mellis C, Bale PM. Familial hepatic veno-occlusive disease with probable immune deficiency. J Pediatr 1976;88:236-42.
39. Bove KE, Kosmetatos N, Wedig KE y col. Vasculopathic hepato-toxicity associated with E-Ferol syndrome in low birth weight infants. JAMA 1985;254:2322-30.
40. Avner ED, Ellis D, Jaffe R. Veno-occlusive disease of the liver associated with cysteamine treatment of nephropathic cystinosis. J Pediatr 1983;102:793-6.
41. Minuk GY, Kelly JK, Hwang W-S. Vitamin A hepatotoxicity in multiple family members. Hepatology 1988;8:272-5.
42. Geubel AP, DeGalocsy C, Alves N y col. Liver damage caused by therapeutic vitamin A administration: estimate of dose-related toxicity in 41 cases. Gastroenterology 1991;100:1701-9.
43. Leo MA, Lieber CS. Hypervitaminosis A: a liver lover's lament. Hepatology 1988;8:412-7.
44. Jacobs P, Miller JL, Uys CJ, Dietrich BE. Fatal veno-occlusive disease of the liver after chemotherapy, whole-body irradiation and bone marrow transplantation for refractory leukemia. S Afr Med J 1979;55:5.
45. Bras G, Stuart KL, Berry DM, Hill KR, György P. Further observations on veno-occlusive disease of the liver in Jamaica. Proc. World Cong. Gastroenter. Washington 1958, Baltimore, and Wilkins, 1958.
46. Rollins BJ. Hepatic veno-occlusive disease. Am J Med 81:297-306.
47. Simson IW, Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease, Peters RL, Craig JR, Liver pathology: contemporary issues in surgical pathology, New York, Churchill Livingstone, 1986.
48. Burt AD, MacSween RNM. Hepatic vein lesions in alcoholic liver disease: retrospective biopsy and necropsy study. J Clin Pathol 1986;39:63-7.

49. Goodman ZD, Ishak KG. Occlusive venous lesions in alcoholic liver disease. A study of 200 cases. *Gastroenterology* 1982;13:646-50.
50. Nakanuma Y, Ohta G, Doshita K. Quantification and serial section observations of focal venoocclusive lesions of hepatic veins in liver cirrhosis. *Virchows Arch* 1985;405A:429-38.
51. Winkler K, Puolsen H. Liver disease with periportal sinusoidal dilatation. A possible complication to contraceptive steroids. *Scand J Gastroenterol* 1975;10:699-704.
52. Zafrani ES, Pinaudeau Y, Dhumeaux D. Drug-induced vascular lesions of the liver. *Arch Intern Med* 1983;143:495-502.
53. Gerlag PGG, Lobatto S, Driessen WMM y col. Hepatic sinusoidal dilatation with portal hypertension during azathioprine treatment after kidney transplantation. *J Hepatol* 1985;1:339-48.
54. Sterneck M, Wiesner R, Ascher N y col. Azathioprine hepatotoxicity after liver transplantation. *Hepatology* 1991;14:806-10.
55. Snover DC, Weisdorf S, Bloomer J y col. Nodular regenerative hyperplasia on the liver following bone marrow transplantation. *Hepatology* 1989;9:443-8.
56. Degott C, Rueff B, Kreis H y col. Peliosis hepatis in recipients of renal transplants. *Gut* 1978;19:748-53.
57. Dejgaard A, Krosgaard K, Jacobsen M. Veno-occlusive disease and peliosis of the liver after thorotrast administration. *Virchows Arch* 1984;493A:87-94.
58. Larrey D, Fréneaux E, Berson A y col. Peliosis hepatis induced by 6-thioguanine administration. *Gut* 1988;29:1265-9.
59. Loomis GN, Aneja P, Bota RA. A case of peliosis hepatis in association with tamoxifen therapy. *Am J Clin Pathol* 1983;80:881-3.
60. Neshar G, Dolberg L, Zimran A y col. Hepatosplenic peliosis after danazol and glucocorticoids for ITP. *N Engl J Med* 1985;312:242-3.
61. Hassal E, Israel D. Portal hypertension, Wylie R, Hyams JS, Pediatric Gastrointestinal disease, Philadelphia, W. B. Saunders company, 1993, 370-90.
62. McNair ANB, Tibbs CJ, Williams R. Avances recientes: hepatología. *BMJ Latinoamericana* 1996;1:31-6.
63. Stiegman GV, Goff JS, Michaletz-Onody PA y col. Endoscopic sclerotherapy as compared with endoscopic ligation for bleeding esophageal varices. *N Engl J Med* 1992;326:1527-32.
64. Laine L, El-Newihi HM, Miglikovski B, Sloane R, Garcia F. Endoscopic ligation compared to sclerotherapy for the treatment of bleeding esophageal varices. *Ann Intern Med* 1993;119:1-7.
65. Conn HO, Grace ND, Bosch J y col. Propranolol in the prevention of the first hemorrhage from oesophagogastric varices: a multicenter randomized clinical trial. *Hepatology* 1991;13:902-12.

66. Lewis A, Davis JM, Allsupp DD, Cameron HA. Beta-blockers in portal hypertension. An overview. *Drugs* 1989;37:62-9.
67. Lebrec D, Poynard T, Bernuau J y col. A. Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *Drugs* 1989;37:30-4.
68. Sheen IS, Chen TY, Liaw YF. Randomized controlled study of propranolol for prevention of recurrent esophageal varices bleeding in patients with cirrhosis. *Liver* 1989;9:1-5.
69. Garden OJ, Mills PR, Birne GG, Murray GD, Carter DC. Propranolol in the liver prevention of recurrent variceal hemorrhage in cirrhotic patients. A controlled trial. *Gastroenterology* 1990;98:185-90.
70. Poynard T, Calès P, Pasta L y col. Beta-adrenergic antagonist drugs in the prevention of gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis and esophageal varices. *N Engl J Med* 1991;324:1532-8.
71. Sherlock S, *Disease of the liver and biliary system*, 6th edition, Blackwell Scientific Publications, Oxford 1981.
72. Guevara L, Ascitis, Wolpert E, Kerhenobich D. Temas selectos de hepatología, México, Medicina de hoy-Interamericana, 1984, 273-6.
73. Smadja C, Franco D. The Leveen shunt in the elective treatment of intractable ascites in cirrhosis. A prospective study on 140 patients. *Ann Surg* 1985;20:488-93.
74. Tang HH, Salem HH, Wood LJ, Dudley FY. Coagulopathy during ascites reinfusion: prevention by antiplatelet therapy. *Gastroenterology* 1992;102:1334-9.
75. Consensus statement on indications for liver transplantation: Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology* 1994;20:63S-8S.
76. Palmer T, Agentes anticolinesterasa, Goodman GA, Goodman LS, Rall TW, Murad F, *Las bases farmacológicas de la terapéutica*, séptima edición, México, Panamericana, 1985, 125-6.
77. Cruz M, *Tratado de Pediatría*, sexta edición, Barcelona, Espaxis, 1988, volumen 2, 1875.
78. Ramón RG, Cabrera MML, Casasola I. Colestasis neonatal secundaria a enfermedad veno-oclusiva del hígado en un lactante con síndrome de Down. *Bol Med Hosp Inf Mex* 1997; 54: 42-6.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS**DATOS GENERALES.****Nombre:****Expediente:****Edad:****Sexo:****Diagnóstico patológico:****Procedencia (en caso de diagnóstico de enfermedad veno-oclusiva hepática):**

1. FACTORES PREDISPONENTES_____

- 1) Ingesta de tés hepatotóxicos.
- 2) Antecedente de recibir quimioterapia.
- 3) Antecedente de recibir radioterapia.
- 4) Azatioprina en el manejo de transplante renal.
- 5) Antecedente de hepatopatía.
- 6) Otros (_____).
- 7) Casos "idlopáticos".

2. INGESTIÓN DE TÉS HEPATOTOXICOS_____

- 1) Consueida.
- 2) Gordolobo.
- 3) Heliotropo.
- 4) Mate.
- 5) Crotalia.
- 6) Helecho macho.
- 7) Pimienta.
- 8) Otro (_____).
- 9) No se Interrogó antecedente.

3. ANTECEDENTE DE QUIMIOTERAPIA_____

- 1) Dacarbazina.
- 2) Citosín arabinósido.
- 3) Azatioprina.
- 4) BCNU.
- 5) Busulfán.
- 6) Dimetilbusulfán.
- 7) 6-mercaptopurina.
- 8) Oxido N incialino.
- 9) Uretano.
- 10) Mitonicina C.
- 11) Otro (_____).

4. ANTECEDENTE DE RADIOTERAPIA_____

- 1) Sí.
- 2) No.
- 3) Se ignora.

ESTA TESIS NO DEBE
SAUR DE LA BIBLIOTECA

5. ANTECEDENTE DE AZATIOPRINA EN TRANSPLANTE RENAL_____

- 1) Sí.
- 2) No.
- 3) Se desconoce.

6. HEPATOPATIA PREVIA_____

- 1) Hepatitis infecciosa.
- 2) Otra (_____).

7. MODO DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD VENO OCLUSIVA HEPATICA_____

- 1) Fase aguda.
- 2) Fase subaguda.
- 3) Fase crónica.

8) TRATAMIENTO_____

- 1) Albúmina.
- 2) Escleroterapia.
- 3) Paracentesis evacuatoria.
- 4) Transfusión.
- 5) Cirugía derivativa.
- 6) Desvascularización.
- 7) Más de algún procedimiento enunciado sin requerirse cirugía.
- 8) Más de algún procedimiento enunciado realizándose cirugía.

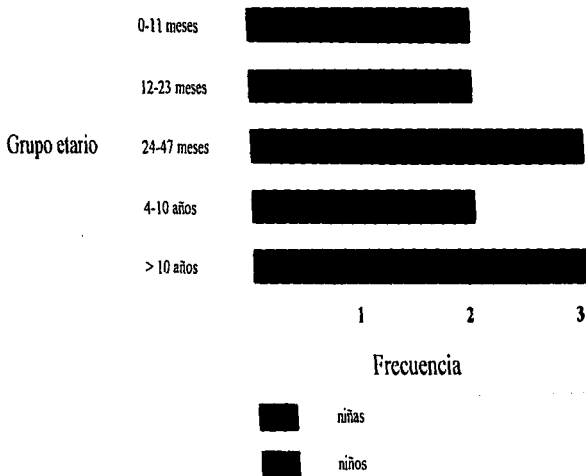
9) EVOLUCIÓN FINAL_____

- 1) Curación.
- 2) Hipertensión portal sin hemorragia.
- 3) Hipertensión portal con hemorragia.
- 4) Insuficiencia hepática.
- 5) Muerte.

10) CAUSA DE DEFUNCION_____

- 1) Choque hipovolémico.
- 2) Insuficiencia hepática.
- 3) Otra (_____).

GRAFICA 1: edad y sexo

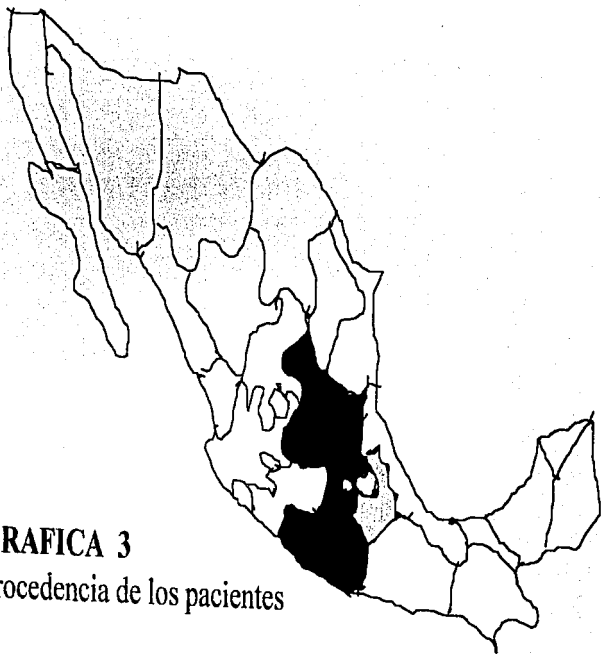




GRAFICA 2

Distribución por entidades del
consumo de tés hepatotóxicos

GRAFICA 3
Procedencia de los pacientes



HIERBA	SINONIMIA	NOMBRE BOTANICO	COMPUESTO FARMACOLOGICO	USO COMUN	DISTRIBUCION GEOGRAFICA
Consuelda	Sinfio Consuelda rosa	<i>Symphytum officinale</i> Boraginaceae <i>symphytum</i> <i>B. uplandicum nymam</i> <i>Potentilla canadensis</i> <i>P. aurea</i>	Alcaloide pirrolizidino	Astringente Diurético Ocular (conjuntivitis, catarata)	Estado de México
Gordolobo	Senecio, zuzón, hierba cana, hierba caballar, hierba de la Puebla, cachanae, palo loco, jarilla o jarulillo, chical, hierba lombriquera, tanaceto, lechugilla, flor de la vergüenza, papaconi, tzompotonic, tlacoehicnic, calancaspate, peyote.	<i>Senecio longifolius</i> , <i>S. vulgaris</i> , <i>S. spartoides</i> , <i>S. canicida</i> , <i>S. cardiophylus</i> , <i>S. praecox</i> , <i>S. salignus</i> , <i>S. jacobea</i> , <i>S. vulneraria</i> . <i>Gnaphalium canescens</i> , <i>G. conoidium</i> , <i>G. berlandieri</i> , <i>G. oxphyllum</i> , <i>G. sphacellatum</i> . <i>Verbascum thapsus</i> , <i>V. phlomoides</i> , <i>V. sinuatum</i>	Alcaloide pirrolizidino	Reumatismo Heridas Inflamación ocular Antihelmíntico (ociuros) Afecciones catarrales y bronquiales (asma, enfisema) Estimulante de la circulación (hemorroides, várices)	Puebla, Distrito Federal, Estado de México, San Luis Potosí, Chiapas, Guerrero, Morelos, Durango, Michoacán, Hidalgo, Guanajuato
Heliótropo	Lengua o hierba del sapo, bigottos, rabo de mico, alacrancillo, ne-maax, hierba buglosa, hieba melera, hierba de la vibora cascabel	<i>Heliotropium peruvianum</i> , <i>H. lasiocarpium</i> , <i>H. europaeum</i> , <i>H. indicum</i> , <i>H. parviflorum</i>	Alcaloide pirrolizidino	Tox, asma Astringente Antidiarrea Restañar heridas Antipalúdico	Tabasco, Baja California, Sinaloa, Puebla, Yucatán, Nayarit.
Mate	Acebo, agrifolio, aquifolio	<i>Ilex paraguayensis</i> , <i>Ilex spp.</i>	Alcaloide pirrolizidino Mateína (isómero de la cafeína).	Estimulante general (actividad intelectual) Estimula secreción gástrica Diurético Ornato en Navidad.	(Paraguay, Sudamérica)
Crotalia	Romerillo.	<i>Crotalaria fulva</i> , <i>Crotalaria sp.</i>	Alcaloide pirrolizidino	Dolor dental.	Puebla.
Helecho macho		<i>Polydodium filix</i>	Alcaloide pirrolizidino	Antihelmíntico (solitaria, tenias, botriocéfalos).	Estado de México, Distrito Federal, Puebla, Chiapas.
		<i>Cynoglossum</i>	Alcaloide pirrolizidino		
Pimienta		<i>Adenostyles alliariae</i>	Alcaloide pirrolizidino	Condimento	

DIAGNOSTICO	NUMERO	PORCENTAJE
Enfermedades infecciosas y parasitarias	328	24.49
Alteraciones anatómicas	309	23.21
Otras alteraciones no definidas	231	17.35
Neoplasias	182	12.17
Enfermedades metabólicas	112	8.41
Enfermedades idiopáticas	76	5.70
Enfermedades vasculares	42	3.15
Hipertensión portal de otras causas	28	
Enfermedad veno-oclusiva	12	
Síndrome de Budd-Chiari	2	
Alteraciones secundarias a patologías sistémicas	32	2.40
Hepatotoxicidad	24	1.80
Cirrosis sin causa especificada	17	1.27
TOTAL	1331	100.00%

AGUDO	SUBAGUDO	CRONICO
Distensión abdominal		
Dolor abdominal		
Hepatomegalia	Hepatomegalia	Hepatomegalia o hígado pequeño
Ascitis	Ascitis	Ascitis
Ictericia	Ictericia	Ictericia
Esplenomegalia	Esplenomegalia	Esplenomegalia
Edema	Edema	Anasarca
	Red venosa colateral	Red venosa colateral
		Hemorroides
		Detención del crecimiento
		Hipocratismos digital
		Retardo maduración sexual
	Leucopenia/plaquetopenia	Leucopenia/plaquetopenia
Transaminasemia		Transaminasas normales
Hipoalbuminemia	Hipoalbuminemia	Hipoalbuminemia
TP/TPT normales	TP/TPT normales o alargados	TP/TPT alargados
Colestasis	Colestasis	Colestasis
		Várices esofágicas y/o gástricas

DATOS CLINICOS DE ENFERMOS

MANIFESTACION	NUMERO	PORCENTAJE
Distension abdominal	11	91.66
Palidez	11	91.66
Ascitis	10	83.33
Hepatomegalia	10	83.33
Red venosa colateral	9	75.00
Edema	7	58.33
Anorexia/hiporexia	6	50.00
Fiebre	6	50.00
Retardo en el crecimiento	6	50.00
Ictencia	5	41.66
Esplenomegalia	4	33.33
Dolor abdominal	3	25.00
Retardo en caracteres sexuales secundarios	3	25.00
Coluria	2	16.66
Melena	2	16.66
Dedos en palillo de tambor	1	8.33
Hematemesis	1	8.33

TABLA I
LABORATORIO DE INGRESO

MANIFESTACION	NUMERO	PORCENTAJE
Hipoalbuminemia	12	100.00
Anemia	10	83.33
TP/TPT prolongados	7	58.33
Hipocacemia	7	58.33
Hiperbilirubinemia (colestasis)	6	50.00
Elevación de TGO	5	41.66
Elevación del amonio	3	25.00
Elevación de TGP	2	16.66
Hipoproteinemia	2	16.66
Azoemia	2	16.66
Hiponatremia	2	16.66
Hipocalcemia	2	16.66
Leucopenia	1	8.33

ESTUDIO	NUMERO	PORCENTAJE
Ultrasonido abdominal convencional	12	100.00
Endoscopia	8	66.66
Tomografía abdominal	6	50.00
Gammagrama hepático	5	41.66
Serología viral (A, B, C)	5	41.66
Venocavografía	4	33.33
Serie esófago-gastro-duodenal	4	33.33
Ultrasonido doppler	3	25.00
Urografía excretora	3	25.00
Determinación de alfa-1-antitripsina	3	25.00
Rastreo para tuberculosis	3	25.00
Mesentericoportografía	2	16.66
Serología de TORCH	2	16.66
Aspirado de médula ósea	2	16.66
Seruloplasmina y determinación de cobre	2	16.66
Esplenoportografía	1	8.33
Serología para HIV	1	8.33
Colangiografía transoperatona	1	8.33

CUADRO N.º 1

HALLAZGO	NÚMERO	PORCENTAJE
Hepatomegalia y ascitis	4	33.33
Hepatopatía difusa y ascitis	4	33.33
Hepatoesplenomegalia	2	16.67
Hepatomegalia	1	8.33
Normal	1	8.33

CUADRO N.º 2

HALLAZGO	NÚMERO	PORCENTAJE
Normal	3	37.50
Várices esofágicas y gastropatía hipertensiva	2	25.00
Várices esofágicas y ulceración	1	12.50
Gastritis y duodenitis	1	12.50
Gastritis	1	12.50

CUADRO N.º 3

HALLAZGO	NÚMERO	PORCENTAJE
Hepatomegalia-masa tumoral	2	33.33
Hepatoesplenomegalia-lipomatosis retroperitoneal	1	16.66
Enfermedad granulomatosa hepática-ascitis	1	16.66
Hepatomegalia-ascitis	1	16.66
Cirrosis-ascitis	1	16.66

HALLAZGO	NÚMERO	PORCENTAJE
Hepatomegalia-proceso ocupante-hipertensión portal	2	40.00
Hepatomegalia-ascitis	1	20.00
Hepatoesplenomegalia	1	20.00
Defecto de captación del lóbulo derecho	1	20.00

HALLAZGO	NÚMERO	PORCENTAJE
Obstrucción vena cava inferior intrahepática	2	50.00
Obstrucción vena cava inferior- venas suprahepáticas permeables	1	25.00
Vena cava inferior permeable	1	25.00

TABLA 12
ENFERMEDAD VENO-OCLUSIVA HEPÁTICA: HALLAZGOS Y CLASIFICACION
DAIOS DE LA ETAPA AGUDA

PACIENTE Y REGISTRO (HOSPITALARIO)	NUMERO DE BIOPSIA	VENULITIS	NECROSIS FIBRINOIDE PERIVENTILAR	INFILTRACION ERITROCITOS AL ESPACIO DISSE ZONA III	DILATACION SINUSOIDES ZONA III	VACUOLAS HIPOXICAS EN HEPATOCTOS	SUSTITUCION DE PLACAS DE HEPATOCTOS POR ERITROCITOS	OCCLUSION LUMINAL	NECROSIS AGUDA DEL PARENQUIMA
1 (640428)	87-419 (I)	NV	X	0	XXX	KXX	0	X	X
	87-752 (II)	XXX	XXX	XXX	XXX	0	XXX	XXX	XXX
2 (651510)	86-231	X	X	XXX	XV	X	XX	XX	XV
3 (617582)	88-1747	XXX	X	X	X	0	X	X	X
4 (678339)	91-1295 (I)	NV	0	X	X	0	X	X	X
	91-1448 (II)	X	XXX	XXX	XXX	X	XX	X	XX
5 (684789)	91-1439 (I)	X	XX	XXX	XXX	X	XXX	X	XXX
	94-579 (II)	0	0	X	X	0	X	X	0
6 (685844)	92-186	XXX	X	XX	XX	0	X	XX	X
7 (687034)	92-1836	X	XXX	XXX	XXX	X	XXX	X	X
8 (687191)	92-1112	X	X	XXX	XXX	X	XXX	X	X
9 (714571)	94-2537 (I)	X	X	XXX	XXX	X	XXX	XX	XXX
	4-95-20 (II)	X	XXX	XXX	XXX	X	XXX	X	X
10 (715451)	95-1095	X	X	XXX	XXX	X	XXX	X	XXX
11 (717071)	96-281	0	0	X	XXX	X	X	X	X
12 (718209)	96-1227	XX	X	XX	XX	XXX	XX	XXX	XX

0 = sin cambios

X = existe cambio

XX = cambio aparente

XXX = cambio extenso

NV = no valorable

TABLA 12

**ENFERMEDAD VENOSO-OCCLUSIVA HEPATICA: HALLAZGOS Y CLASIFICACION
DATOS DE LAS ETAPAS SUAGIDA Y CRONICA.**

PACIENTE	BIOPSIA	MACROFAGOS EN ZONA III	FIBROBLASTOS EN ZONA III	MONONUCLEARES EN ZONA III	CAPILARIZACION SINUSOIDES EN ZONA III	COMPRESION DE PLACAS DE HEPATOCTIOS	PUNTES DE FIBROSIS	CELULAS DE (TO	REGENERACION
1	I	0	0	0	X	XX	0	X	X
	II	0	0	0	XX	XX	0	0	X
2		0	X	0	X	XX	0	X	XX
3		X	XX	X	X	X	XX	X	XXX
4	I	0	XX	0	XXX	XXX	XXX	X	XXX
	II	0	X	0	XXX	XX	X	X	X
5	I	0	X	0	NV	XXX	0	X	X
	II	X	XXX	0	X	X	XXX	X	XX
6		X	XX	XXX	XXX	XX	XX	0	0
7		0	0	0	XXX	XXX	0	X	X
8		X	XXX	0	XXX	XX	XXX	X	XXX
9	I	0	X	0	X	X	0	X	0
	II	X	XXX	X	XXX	XXX	XXX	X	X
10		XXX	X	0	XXX	XXX	0	X	X
11		X	XXX	X	XXX	XX	XX	X	X
12		X	XXX	0	XXX	XXX	XX	X	XX

TABLA 12
**ENFERMEDAD VENO-OCCLUSIVA HEPATICA: HALLAZGOS Y CLASIFICACION
DATOS DE LAS ETAPAS SUBAGUDAS Y CRONICA (CONTINUACION)**

PACIENTE	BIOPSIA	DILATACION DE SINUSOIDES EN OTRAS ZONAS	CAPILARIZACION DE SINUSOIDES EN OTRAS ZONAS	AFECCION DE VASOS PORTALES	CIRROSIS	*ACTIVIDAD	ESTADHO	OBSERVACIONES
1	I	X(2) X(3)	X	NV	0	XX	crónico	Lesión semejante a la producida por CCl4
	II	XX(1)	X(1)	0	0	XXX	agudo	Necrosis hepática submasiva
2		X(2)	XX(2)	0	0	XX	agudo y crónico	
3		0	0	0	0	X	crónico	Inflamación, nódulos de regeneración y esteatosis
4	I	X(2)	XXX(1) XXX(2)	0	0	X	crónico	Cicatrices
	II	XXX(3)	X(1) XX(2)	0	0	XXX	crónico	
5	I	X(1) XX(2)	XX(1) XX(2)	0	0	XXX	agudo y crónico	
	II	X(1) X(2)	X(1) X(2)	0	0	0	crónico	
6		X(2)	X(2)	X	0	X	crónico	Hemorragia portal, dilatación de venas portales
7		X(1) XXX(2)	X(2)	0	0	XXX	agudo y crónico	
8		X(1) XXX(2)	X(1) XXX(2)	0	pre-cirrosis	X	crónico	
9	I	X(1) XXX(2)	XXX(1) XXX(2)	X	0	XXX	agudo	Dilatación de hemorragia perivascular y fragmentación de eritrocitos
	II	X(1) XXX(2)	XXX(1) XXX(2)	X	0	XXX	agudo	Congestión
10		X(2)	X(2)	0	0	XXX	agudo	
11		X(2)	XX(2)	0	0	X	crónico	
12		X(2)	XX(1) XX(2)	0	0	XX	crónico	Lesión semejante a la producida por CCl4

* La actividad representa la extensión del daño agudo en un fondo de cambios crónicos.

TABLA 13
CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

CASO	ESTADIO CLINICO	ESTADIO HISTOLOGICO
1	crónico	crónico
2	subagudo	subagudo
3	crónico	crónico
4	crónico	crónico
5 (1)	subagudo	subagudo
5 (2)	crónico	crónico
6	crónico	crónico
7	crónico	subagudo
8	subagudo	crónico
9	subagudo	agudo
10	agudo	agudo
11	subagudo	crónico
12	crónico	crónico

(1): En el momento del diagnóstico.

(2): Evolución (2 años 6 meses más tarde).