



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A SÍNDROME  
DE REYE.

**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:

ISABEL OROPEZA MIGUEL

TUTORA: Mtra. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE



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.



OROPEZA MIGUEL ISABEL

---

*Gracias a DIOS por la bendición de terminar mis estudios, porque me ha acompañado en este largo camino y lo seguirá haciendo y sobre todo porque me ha mantenido a su lado. "El que habita al abrigo del Altísimo morará bajo la sombra del omnipotente". Salmo 91:1.*

*A mis padres Bernardo y Ecliseria. Por la bendición de ser su hija. Gracias por sus enseñanzas que me han llevado hasta donde ahora estoy y por su apoyo incondicional cuando decidí estudiar esta carrera.*

*A mis hermanas: Natividad, Ofelia, Guadalupe y a mi hermano Rene porque han sido mi fortaleza cuando las he necesitado y porque sé que siempre estarán a mi lado.*

*A mi amigo y compañero fiel e incondicional Agustín Velasco que en los últimos años de mi carrera me ha impulsado como ninguno, porque ha estado a mi lado y por ayudarme a tener un crecimiento espiritual.*

*A la Maestra Alba Hortensia Herrera Speziale quien a través de sus conocimientos fue la encargada de dirigir este trabajo, por su gran apoyo y sobre todo por sus sabios consejos.*

*A cada uno de los profesores que ayudaron a mi enriquecimiento educativo en mi trayectoria estudiantil y me impulsaron para terminar esta carrera tan hermosa.*

*A mis amigos y compañeros de la facultad de Odontología, María de los Ángeles, Gloria, Daniel, Rosita, Eli, Mario, Miguel, etc. Con quienes he compartido mis mejores momentos de la carrera, gracias por cada uno de sus consejos y porque nos hemos divertido juntos.*

*GRACIAS.*

## ÍNDICE.

I. INTRODUCCIÓN.....	5
II.OBJETIVO.....	6

### ESTEATOSIS HEPÁTICA ASOCIADA A SÍNDROME DE REYE.

1. ANTECEDENTES DE SÍNDROME DE REYE.....	7
1.1. Definición. ....	8
1.2. Etiología. ....	9
2. PATOGENIA.....	10
3. EPIDEMIOLOGÍA.....	12
3.1. Incidencia. ....	14
4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS. ....	15
4.1. Manifestaciones anatomopatológicas. ....	18
5. DIAGNÓSTICO. ....	20
5.1. Diagnóstico de presunción. ....	25
6. PRONÓSTICO. ....	27
7. TRATAMIENTO. ....	28
8. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE SÍNDROME DE REYE. ....	29
9. HÍGADO. ....	36
9.1. Anatomía. ....	37
9.2. Fisiología. ....	38
9.2.1. Funciones metabólicas hepáticas. ....	40
9.2.2. Metabolismo y excreción de amonio. ....	41
9.2.3. Metabolismo de lípidos. ....	42
10. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA. ....	43



11. ESTEATOSIS HEPÁTICA. ....	43
11.1. Etiopatogenia. ....	47
11.2. Signos y síntomas. ....	48
11.3. Pronóstico. ....	49
12. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS PARA ALUMNOS DE PREGRADO. ....	50
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	52

---

## I. INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Reye es una enfermedad bifásica, caracterizada por la presencia de encefalopatía y una infiltración grasa visceral llamada esteatosis hepática.

Es de etiología desconocida pero se presenta cuando el paciente consume ácido acetilsalicílico en presencia de infecciones virales como influenza B, gripe y varicela en niños y mucho menos frecuente en adolescentes menores de 18 años.

El daño encefálico suele ser severo que va desde una afectación neurológica hasta un coma, daño o muerte cerebral.

La esteatosis consiste en un daño agudo a los hepatocitos, en los cuales se observan múltiples vacuolas pequeñas dentro del citoplasma sin desplazamiento del núcleo es decir microvesicular y se debe a una falla en la Beta-oxidación mitocondrial que se observa mediante un estudio histológico. El resultado es un hígado de coloración amarillenta, blanda y brillante y se observa mediante una necropsia.

El Síndrome de Reye se ha dividido en 5 fases. Las medidas preventivas se han reflejado en la disminución de la incidencia de este síndrome debido a la advertencia que se ha realizado para que los médicos a nivel mundial no prescriban ácido acetilsalicílico a sus pacientes con las características antes mencionadas o que los padres mediquen indiscriminadamente a sus hijos.

La importancia conocer todo sobre el Síndrome de Reye es evitar los riesgos de los salicilatos y administrar fármacos alternativos de modo consiente y responsable.

## II. OBJETIVO.

- El objetivo de realizar este trabajo es difundir en la comunidad odontológica información actualizada sobre el Síndrome de Reye.

---

## 1. ANTECEDENTES SÍNDROME DE REYE.

Esta condición se conoce desde 1929. En la década de 1960 se describió un cuadro clínico en niños y adolescentes caracterizado por vómito frecuente en un proceso vírico que, aparentemente ya estaba en fase de resolución y que sin embargo progresaba a una situación de coma irreversible<sup>1</sup>.

En 1963 sus síntomas fueron reconocidos como pertenecientes a un Síndrome nuevo por Douglas Reye, un médico australiano. Reye sospechó que la enfermedad podía ser desencadenada por un fármaco o por un veneno aunque ni las autopsias ni los interrogatorios de los familiares revelaron la identidad del mismo<sup>2</sup>.

El cuadro clínico se explicó como una distorsión de determinadas vías metabólicas de la Beta-oxidación mitocondrial, precipitada por agentes infecciosos virales y disparadas por la exposición a sustancias que se comportan como tóxicas tales como los salicilatos<sup>1</sup>.

En 1963, cuando el Síndrome de Reye fue descubierto, la tasa de mortalidad fue del 80%<sup>3</sup>.

En 1973, la tasa de mortalidad se estimó en un 40%<sup>3</sup>.

En 1974, se creó la Fundación Nacional de Síndrome de Reye, una organización de defensa de la salud, cuya misión fue erradicar la incidencia de síndrome de Reye<sup>4</sup>.

En 1974 Huttenlocher PR, Lovejoy propone la graduación del Síndrome de Reye en cinco etapas neurológicas<sup>1</sup>.

Antes de 1977, la letalidad de esta enfermedad en los Estados Unidos de América era del 40 – 50 % y actualmente es de 10 – 15 %. Se encontró coincidencia en la mortalidad ya que aumentaba en relación directa con el

---

momento y la distribución geográfica de las epidemias virales en las de la gripa, influenza y varicela.

En 1983 la tasa de mortalidad se redujo al 31%<sup>3</sup>.

En 1996, la tasa de mortalidad aumentó un 50%. Se creó que este aumento se produjo debido a un diagnóstico erróneo de Síndrome de Reye<sup>3</sup>.

### **1.1. Definición.**

Es una encefalopatía aguda, que cursa con una infiltración grasa visceral<sup>1</sup> mejor conocida como esteatosis hepática microvesicular<sup>6</sup>, caracterizadas por la presencia de vómito en la fase de resolución de una enfermedad vírica, seguidos de letargia, estupor y coma, acompañados de síntomas como el aumento en la presión intracraneal y edema cerebral. Que ocurre casi exclusivamente en niños<sup>7</sup>.

Representa una disfunción en el metabolismo mitocondrial y en el tejido hepático lo que causa un aumento en el suero de las enzimas hepáticas sin elevación significativa de la bilirrubina, y el aumento de amonio en suero. Todos estos síntomas se presentan en personas menores de 18 años.<sup>1</sup>

---

## 1.2. Etiología.

La etiología de este cuadro es incierta, y suele precederse de una infección viral, generalmente por el virus de influenza B y varicela<sup>7</sup> y suscitarse cuando se administran fármacos a base de ácido acetilsalicílico.

Se debe a una anomalía en el metabolismo mitocondrial de los ácidos grasos. Las manifestaciones bioquímicas incluyen hipoglucemia, acumulación de ácidos grasos, acil Coenzima A graso y acil carnitinas<sup>8</sup>.

*Factores infecciosos.* Los estudios epidemiológicos respaldan una base infecciosa causada por virus de influenza B y A, así como por el virus de la varicela zoster. Se han registrado casos del Síndrome de Reye con virus de parainfluenza, *Coxsackie*, herpes simple y otros.<sup>1</sup>

*Sustancias tóxicas.* El uso de medicamentos con salicilatos en el tratamiento de fiebre de niños y adolescentes y la utilización de sales de salicilatos como sustancia añadida a bebidas energéticas de venta libre, suelen ser algunas causas. El uso de fármacos de empleo común en pediatría y la presencia del Síndrome de Reye se asocia a medicamentos tales como el ácido valproico, tetraciclinas caducas, paracetamol, zidovudina, dianosina y fármacos antieméticos.<sup>1</sup>

Otras sustancias no farmacológicas como la aflatoxina se han asociado al Síndrome de Reye, se ha demostrado su distribución como contaminante alimentario, incluida la leche materna. Esto significa una exposición común de los pacientes a un agente que interfiere en el metabolismo mitocondrial hepático. Otras sustancias predisponentes asociadas, son los disolventes de pinturas, el aceite de margosa, hipoglicina y recientemente la cereulida.<sup>1</sup>

---

*Enfermedades metabólicas.* Existen enfermedades metabólicas con manifestaciones similares al Síndrome de Reye pero a estas se les ha denominado *Reye-like*. Se ha caracterizado clínicamente por la presencia de vómito, aparición de cuadros encefalopáticos tendentes al coma y manifestaciones bioquímicas similares, como la hiperamonemia y la hipoglucemia, sin que sea excepción la infiltración grasa del hígado. En los cuadros metabólicos en los que se bloquea la beta-oxidación mitocondrial producen una manifestaciones clínicas y analíticas indistinguibles de los cuadros clásicos de Síndrome de Reye.

*El médico australiano Reye* utilizó el término de “Síndrome” para referirse a esta enfermedad en la que se presenta una encefalopatía acompañada de una degeneración grasa del hígado a la que se puede llegar por alteraciones metabólicas que dependen de factores etiológicos muy distintos.

## **2. PATOGENÍA**

Las infecciones víricas, han demostrado tener la capacidad de alterar la función celular, especialmente en las células de Kupffer mediante la liberación de una endotoxina que pone en marcha una cascada de citocinas, que libera un factor de necrosis tumoral. Este mecanismo genera lesiones en diversos organelos celulares que lleva al bloqueo de la Beta-oxidación mitocondrial que, a su vez ante la falta de un adecuado gasto energético, induce nuevas lesiones celulares y tisulares. El resultado de estas disfunciones metabólicas es la infiltración grasa del hígado y la presencia de hiperamonemia.

---

El ácido acetilsalicílico es metabolizado tanto en la mitocondria como en el retículo endoplásmico del hepatocito, donde induce un efecto inhibitor de la liberación de factores antiapoptóticos y factores nucleares proinflamatorios<sup>1</sup>. Los metabolitos del ácido acetilsalicílico inhiben la Beta-oxidación del palmitato en la mitocondria, al actuar sobre la 3-hidroacil-CoA deshidrogenasa. Efecto que se hace manifiesto entre los pacientes que padecen el Síndrome de Reye. No existe a este respecto ninguna dosis mínima segura de ácido acetilsalicílico<sup>9</sup>.

Aparentemente los niños sanos poseen una proteína mitocondrial del grupo de las desacopladoras que les permite realizar la fosforilación oxidativa de niveles de salicilatos. Su ausencia genera una diferencia esencial en las líneas celulares de niños afectados, comparadas con la de los niños normales<sup>1</sup>.

En niños que reciben ácido acetilsalicílico de forma crónica por enfermedad de Kawasaki o artritis reumatoide juvenil debería de suspenderse su administración ante los primeros signos de Síndrome de Reye, así como vacunarse de la varicela y del virus de la gripe anualmente<sup>9</sup>.

En el hígado no son utilizados los ácidos grasos, esto permite su acúmulo intracelular, trastornos en el metabolismo de las carnitinas y acil-carnitinas y un secuestro intramitocondrial de acetil CoenzimaA.

En el Sistema Nervioso Central, se produce un aumento de la presión intracraneal con el descenso secundario del riego cerebral. Esto provoca una agresión hipoxico-isquémica que es responsable de las secuelas neurológicas irreversibles detectadas en el 5% de los pacientes con Síndrome de Reye.

---

Otra entidad recientemente descrita es la deficiencia de creatina cerebral. Su deficiencia ayuda a su diagnóstico, con la medición de este metabolito en una resonancia magnética cerebral con espectroscopia, ya que se encuentra ausente o muy baja, o por la determinación del índice de creatina/creatinina en orina. Estos pacientes pueden beneficiarse con un tratamiento alternativo<sup>10</sup>.

La afectación talámica demostrada en algún caso mediante resonancia magnética cerebral con difusión-perfusión estará en relación con la manifestación clínica de la alteración del nivel de conciencia que aparece en estos sujetos.

### **3. EPIDEMIOLOGÍA.**

La investigación epidemiológica ha demostrado una asociación entre el desarrollo del Síndrome de Reye y el uso de ácido acetilsalicílico.

El Síndrome de Reye se presenta en infantes y en ocasiones se puede manifestar en adultos, no tiene predilección por sexo. Algunos autores piensan que tienen más frecuencia en las zonas urbanas que las rurales<sup>3</sup>.

En Estados Unidos la Fundación Nacional de Síndrome de Reye, el médico general, la Administración de Alimentos y Medicamentos y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades y la Academia Americana de Pediatría recomiendan no administrar aspirina o la combinación que contengan aspirina a niños o adolescentes que sufren de alguna de enfermedad de tipo viral.

El Síndrome de Reye constituye la encefalopatía asociada a virus más frecuente y potencialmente mortal en los Estados Unidos.

---

En el año 1990, este síndrome presentaba una variación estacional con mayor número de casos entre los meses de diciembre y abril, lo que propiciaba una mayor incidencia de infecciones gripales, epidemias por el virus de influenza B.

En un estudio realizado por Belay y cols ((1999) en los Estados Unidos, desde Diciembre de 1980 hasta Noviembre de 1997, se reportaron 1207 casos de Síndrome de Reye en pacientes con menos de 18 años de edad. De éstos, 93% eran blancos y 52% mujeres. El número de casos reportados disminuyó después de la asociación del Síndrome de Reye con el uso de la aspirina. Después de un pico de 555 casos en 1980, no hubo más de 37 casos para 1987. Los antecedentes de enfermedades se reportaron en el 93% de los pacientes y se detectaron niveles de salicilato en sangre en un 82%. Los casos fatales fueron 31% y se presentaron con más frecuencia en menores de 5 años y en aquellos que tenían niveles de amonio sérico alrededor de 45 microgramos/dl.

Hay opiniones contrapuestas en cuanto a la disminución de la incidencia de este síndrome en las últimas décadas ya que se piensa que se debe a la disminución de la utilización del ácido acetilsalicílico en procesos virales de la infancia o a que se han presentado diagnósticos diferenciales que tienen la misma sintomatología pero que no corresponden al Síndrome de Reye.

---

### 3.1. Incidencia.

El Síndrome de Reye se presenta con mayor frecuencia en niños entre uno y 15 años de edad<sup>8</sup> y según la Fundación Nacional de Síndrome de Reye en niños y adolescentes menores de 18 años<sup>3</sup>. Los niños de raza negra de las áreas empobrecidas de las ciudades tienen riesgo particular en el desarrollo de la enfermedad. La incidencia para los grupos de edad con mayor riesgo son hasta de 6.2 por cada 100 000 niños<sup>8</sup>.

El período de lactante es el de mayor incidencia para este síndrome<sup>9</sup>.

Los casos de Síndrome de Reye se notificaron de modo esporádico hasta 1974, fecha en que se comunicaron cerca de 400 casos en Estados Unidos con un índice de mortalidad superior al 40%. La incidencia aumentó en relación cronológica y geográfica directa con epidemias virales, sobre todo las producidas por la influenza B y la varicela. La incidencia se redujo de manera llamativa en 1988, año en que solo se notificaron 20 casos.

La incidencia elevada de este síndrome, ha disminuido notablemente. Este hecho se atribuye a la mayor conciencia acerca de la relación que existe entre este trastorno y la ingestión de medicamentos que contienen salicilatos en niños con un cuadro gripal o varicela.

Los estudios sobre Síndrome de Reye han descubierto un número considerable de enfermedades metabólicas previamente desconocidas que cursan con un cuadro clínico parecido y que deben incluirse en el diagnóstico diferencial de la hepatopatía aguda con manifestaciones de tipo Reye.

---

#### 4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

El Síndrome de Reye tiene una sintomatología bifásica bien definida. Tras unos ligeros pródromos compatibles con la existencia de una infección viral (infección respiratoria en el 90 % de los casos, varicela en el 7 % de los casos, gastroenteritis, etc.)<sup>6</sup>.

En el lactante parece existir una mejoría del cuadro clínico justo antes de que agrave la enfermedad. Se observa fiebre persistente, se detecta un cuadro letárgico intermitente que los pacientes febriles muestran. El estado mental del paciente se deteriora a un ritmo variable, que puede ser de pocas horas hasta dos días. Los síntomas neurológicos son variables dependiendo de la edad del paciente.

En el lactante pequeño, la hipoglucemia no cetocica es más frecuente sobre todo en pacientes menores de un año y tiene, como primera manifestación la presencia de convulsiones previa a los síntomas neurológicos como el aumento de la presión intracraneal. Como en muchos casos de encefalitis los síntomas de confusión, irritabilidad y comportamiento disruptivo iniciales, pueden ser mal interpretados como trastornos de comportamiento y poco valorados como indicadores precoces de la enfermedad de las primeras 24 a 48 horas de su evolución, el trastorno presenta manifestaciones del deterioro bioquímico, por la afectación de varios órganos existente, con predominio hepático.

*Gradación.* La evolución clínica del Síndrome de Reye se ha establecido clínicamente en cinco estadios relacionadas con el nivel de conciencia. El estadio I se caracteriza por la presencia de letargia, los datos de laboratorio indican disfunción hepática y la exploración neurológica se conserva en el rango de la normalidad. En el estadio II el paciente se encuentra irritable y estuporoso y las reacciones pupilares comienzan a ser débiles. Verbaliza inapropiadamente y padece cuadros de tipo alucinatorios, datos de función hepática anormal. En el estadio III el

cuadro ha evolucionado a un coma franco, con posturas de decorticación espontánea o ante estímulos, y desviación conjugada de la mirada. Los casos leves y moderados pueden evolucionar de forma benigna con posibilidad de resolución espontánea.

Las convulsiones que empiezan en esta etapa son de mal pronóstico. A partir del estadio IV, el coma se caracteriza por la presencia de signos clínicos de descerebración. El edema cerebral se presenta como factor predominante y la recuperación espontánea, desde este punto, es improbable si no se practican terapias para el control del aumento de la presión intracraneal. Las convulsiones ocurren frecuentemente, la disfunción hepática es mínima al comenzar esta etapa.

En el estadio V se establece un coma con flacidez generalizada sin reacción pupilar alguna ausencia de reflejos óculo-cefálicos. La rápida evolución del paciente a esta última etapa empeora el pronóstico.

*Estadios del Síndrome de Reye (Huttenlocher PR, Lovejoy, modificado)<sup>1</sup>*

Estadios.	Nivel de conciencia.	Clínica.	Exámenes complementarios.
I	Letargia.	Sigue órdenes verbales. Tendencia al sueño.	Elevación de aminotransferasa (AT), mínima elevación del amonio.
II	Estupor.	Irritable y combativo. Verbaliza inapropiadamente. Neuroimagen (TC)	Elevación establecida de AT, CK, amonio, hipoglucemia (variable)

III	Coma.	Postura decorticada (en flexión), espontánea o al estímulo. Pupilar hiporreactivas.	Hiperamonemia franca, elevación importante de AT. Monitorización EEG.
IV	Coma.	Postura de descerebración mantenida (en extensión).	Monitorización EEG. Monitorización de la PIC.
V	Coma.	Postura flácida. Apnea.	Monitorización EEG.

La rápida evolución del cuadro en períodos inferiores a las 24 horas puede sugerir una base séptica que se resuelve con la aplicación de tratamiento con antibióticos, aunque después no pueda demostrarse con cultivos. Cuando la edad del paciente se sitúa por debajo del año, es frecuente que la sintomatología sea de predominio respiratorio, y los demás síntomas no alcancen relevancia en el contexto del lactante, por lo que hay que suministrar soporte ventilatorio.

#### 4.1. Manifestaciones anatomopatológicas.

La característica macroscópica del Síndrome de Reye es un hígado de color amarillo o blanco, que refleja elevado contenido en triglicéridos. Actualmente, la biopsia se realiza para descartar una enfermedad metabólica o tóxica del hígado, sobre todo en los niños menores de 2 años.



Imagen 1. Hepatomegalia con esteatosis severa. (J. Ortiz, F. González San Martín, R. Muñoz Singi, Geijo F, y Bullón A. Reye's syndrome in pediatric patient. Servicios de Anatomía Patológica y Gastroenterología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca).

El estudio con el microscopio óptico revela un depósito espumoso uniforme en el citoplasma de los hepatocitos con acumulación de grasa en microvesículas. Con el microscopio electrónico se observa una alteración singular en la morfología de las mitocondrias. El examen histológico del tejido cerebral muestra un patrón similar.

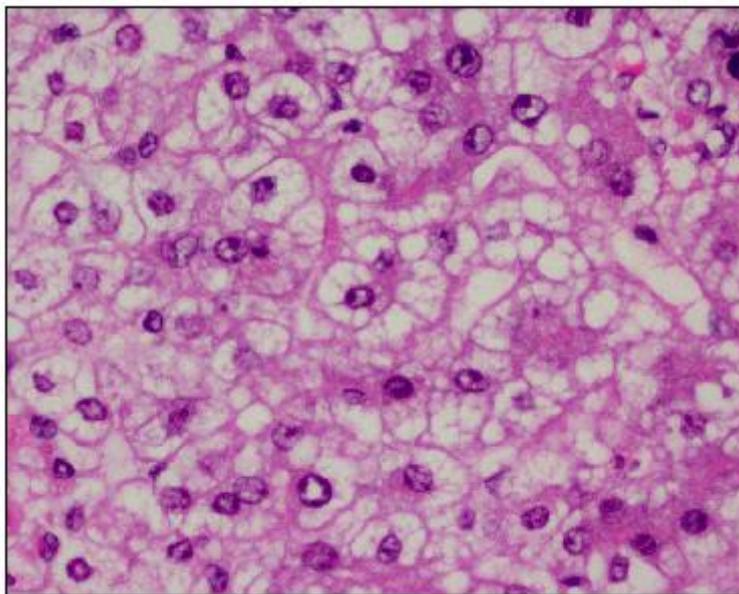


Imagen 2. Estudio histológico que confirma el depósito graso intracelular y su carácter microvesicular. (J. Ortiz, F. González San Martín, R. Muñoz Singi, Geijo F, y Bullón A. Reye's syndrome in pediatric patient. Servicios de Anatomía Patológica y Gastroenterología. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca).

---

## 5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en observaciones clínicas y anormalidades bioquímicas correspondientes. Debe excluirse infección del Sistema Nervioso Central, errores congénitos del metabolismo como deficiencia de transcarbamoilasa de ornitina y deficiencia sistémica de carnitina, así como la presencia de hepatotoxinas conocidas como valproato, salicilatos.

En todos los pacientes con sospecha de Síndrome de Reye se deben valorar los siguientes estudios para descartar causa metabólica:

*En plasma o suero:*

- determinar valores de glucemia, amonio, lactato, transaminasas, creatíncinasa (CK), ácido úrico, urea, pH-gases
- Determinación de aminoácidos, carnitina total y libre, acilcarnitinas, ácidos grasos libres, acetoacetato, insulinemia (+peptido C) y hormona de crecimiento.

*Muestra de orina,* para realizar un estudio de aminoácidos, ácidos orgánicos y acilglicinas.

*Líquido cefalorraquídeo, (LCR):* no se debe efectuar una punción lumbar hasta no saber los niveles de amonio en plasma. Con amonio > 250 mmol/l existe alto riesgo.

*Electrocardiograma/ Ecocardiograma:* para descartar miocardiopatía, trastornos del ritmo, que acompañan a déficits del ciclo de la carnitina y de B-oxidación mitocondrial de ácidos grasos y alteraciones de cadena respiratoria mitocondrial.

*Radiografías de tórax* para descartar miocardiopatía y alteraciones cardiacas.

*Estudio de ojo:* para descartar retinopatía pigmentaria que puede acompañar a los déficits de Beta-oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga y a alteraciones de cadena respiratoria mitocondrial.

*pH y gases:* nos indica si existe acidosis metabólica o no, dichos datos nos lleva al diagnóstico del Síndrome de Reye a partir de una causa metabólica<sup>11</sup>.

*Ácidos orgánicos en orina:* indispensables para el diagnóstico diferencial de las causas metabólicas del Síndrome de Reye<sup>11</sup>.

*Acilcarnitinas en plasma:* nos identifican exactamente los defectos en la Beta-oxidación mitocondrial y como causas metabólicas del Síndrome de Reye.

*Aminoácidos:* nos ayudan al diagnóstico diferencial de los trastornos del ciclo de la urea, del síndrome HHH, de la Beta-oxidación mitocondrial, de los trastornos de la gluconeogénesis y de las acidemias orgánicas<sup>11</sup>.

Valores normales.	
Glucosa	70 – 105 mg/dL
Amonio	15 – 45 mcg/dL
Lactato	4.5 – 19.8 mg/dL
Ácido úrico	Hombres 97 – 37 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> Mujeres 88 – 128 mL/min/1,73 m <sup>2</sup>
Urea	6 – 20 mg/dL
Aminoácidos	micro mol/L.
Alanina	niños: de 200 a 450 adultos: de 230 a 510
Ácido alfa amino-N-butírico	niños: 8 a 37 adultos: 15 a 41

Arginina	niños: 44 a 120 adultos: 13 a 64
Asparragina	niños: 15 a 40 adultos: 45 a 130
Ácido aspártico	niños: 0 a 26 adultos: 0 a 6
Beta-alanina	niños: 0 a 49 adultos: 0 a 29
Ácido glutámico	niños: 32 a 140 adultos: 18 a 98
Citrulina	niños: 16 a 32 adultos: 16 a 55
Cistina	niños: 19 a 47 adultos: 30 a 65
Glutamina	niños: 420 a 730 adultos: 390 a 650
Glicina	niños: 110 a 240 adultos: 170 a 330
Histidina	niños: 68 a 120 adultos: 26 a 120
Hydroxiprolina	niños: 0 a 5 adultos: no medida
Isoleucina	niños: 37 a 140 adultos: 42 a 100
Leucina	niños: 70 a 170 adultos: 66 a 170
Lisina	niños: 120 a 290 adultos: 150 a 220
Metionina	niños: 13 a 30 adultos: 16 a 30
3-metilhistidina	niños: 0 a 52 adultos: 0 a 64
Ornitina	niños: 44 a 90 adultos: 27 a 80
Fenilalanina	niños: 26 a 86 adultos: 41 a 68
Fosfoserina	niños: 0 a 12 adultos: 0 a 12
Fosfoetanolamina	niños: 0 a 12 adultos: 0 a 55
Prolina	niños: 130 a 290 adultos: 110 a 360
Serina	niños: 93 a 150 adultos: 56 a 140
Taurina	niños: 11 a 120

	adultos: 45 a 130
Treonina	niños: 67 a 150 adultos: 92 a 240
Tirosina	niños: 26 a 110 adultos: 45 a 74
Valina	niños: 160 a 350 adultos: 150 a 310
Carnitina: Total: carnitina libre + carnitina esterificada Libre: carnitina sin esterificar	30-60 mmol/l. 20-40 mmol/l.
Creatinina	0.7 – 1.5 mg/dL
Aspartato Aminotransferasa Transaminasa glutamico-oxalacetica	10 – 34 UI/L 10 – 34 UI/L
Transaminasa glutamico-piruvica Alanino aminotransferasa	5 – 59 UI/L 5 – 59 UI/L
Bilirrubina Bilirrubina directa Bilirrubina total	0 a 0.3 mg/dL. 0.3 a 1.9 mg/dL
Tiempo de protombina	Niño prematuro: 12 - 21 seg. Recién nacido: 12 - 20 seg. 11 – 13 seg. en pacientes que toman anticoagulantes

(valores de la tabla consultados en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish>)

En el estadio I y II se detecta la elevación de las aminotranferasas hepáticas al doble o incluso 20 veces su valor normal. La hiperamonemia es leve, al igual que ocurre con el aumento del tiempo de protrombina, cuando aumenta, indica un riesgo de progresión de etapas más avanzadas. La elevación del amonio es notable en el estadio III hasta tres veces su valor normal. La hipoglucemia no es muy constante, se manifiesta frecuentemente en niños pequeños y lactantes. Las cifras de bilirrubina, ácidos orgánicos de cadena corta, ácidos dicarboxílicos y aminoácidos en sangre y orina suelen estar elevadas.

---

La determinación de la presión intracraneal, especialmente intraparenquimatosa, al igual que el electroencefalograma (EEG), puede ser de ayuda en la monitorización de la enfermedad y establecimiento del pronóstico más allá de la fase III.

En las primeras fases del cuadro, la Tomografía Computarizada resulta orientativa, ya que presenta signos de aumento de la presión intracraneal, como el descenso del tamaño del sistema ventricular y reducción de los espacios fisiológicos intracraneales.

La investigación de sustancias tóxicas no debe limitarse a los salicilatos, sino a otros fármacos que interfieren en la función mitocondrial, como los antirretrovirales, anticonvulsivos y drogas de diseño.

Los criterios más aceptados para este síndrome son los del Centers for Disease Control, niños por debajo de 18 años con<sup>9</sup>:

- Encefalopatía aguda no inflamatoria, es decir, sin pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.
- Histología hepática característica o aumento de los niveles de transaminasas o amonio tres veces su valor normal.
- No explicable por otra enfermedad.

Recientemente, se ha propuesto un esquema diagnóstico para estos trastornos en tres niveles<sup>9</sup>:

- Un primer nivel basado en la historia clínica, la edad de presentación, los signos y los síntomas, con el que se establecerá la sospecha clínica del tipo de error congénito del metabolismo.
- Un segundo nivel en el que se valorará la realización de unos test confirmatorios basales para establecer grupos de patrones bioquímicos que se acerquen más al diagnóstico etiológico.

- Un tercer nivel se realizan los métodos diagnósticos específicos y que habitualmente se llevarán a cabo en centros de referencia.

### 5.1. Diagnóstico de presunción.

Existen enfermedades que pueden causar síntomas similares al Síndrome de Reye pero, que tienen cierta diferenciación que se deben tomar en cuenta para emitir un diagnóstico acertado.

- Meningitis: Los signos característicos son fiebre súbita, cefalea intensa y rigidez de la nuca. Aparecen síntomas parecidos a la gripe que se desarrollan en 1 a 2 días.
- Encefalitis: Caracterizada por convulsiones, estupor, coma, y signos neurológicos. En los casos más graves, los síntomas neurológicos pueden ser náuseas y vómitos, confusión y desorientación, somnolencia, sensibilidad a la luz y poco apetito, pueden tener problemas con el habla y la audición, visión doble, alucinaciones, cambios en la personalidad, pérdida de la conciencia, pérdida de la sensación en algunas partes del cuerpo, debilidad muscular, parálisis parcial en los brazos y las piernas, demencia grave súbita, convulsiones, y pérdida de la memoria.

En ambas enfermedades se realizan estudios tales como:

*Examen neurológico:* para evaluar las funciones sensorial y motora, la función nerviosa, la audición y el habla, la visión, coordinación y equilibrio, el estado mental, y cambios en el ánimo y la conducta.

*Los análisis de laboratorio de sangre, orina, y secreciones corporales* pueden ser útiles en detectar e identificar infecciones cerebrales y de la médula espinal y determinar la presencia de anticuerpos y proteínas extrañas.

---

*El análisis del líquido cefalorraquídeo:* se examina para detectar la presencia de bacterias o sangre, al igual que medir los niveles de glucosa (un nivel bajo de glucosa es un signo de meningitis bacteriana o fúngica) y glóbulos blancos (el recuento elevado de glóbulos blancos también es un signo de infección).

- Traumatismos craneales causan daño cerebral. Los traumatismos craneales más graves pueden ocasionar los siguientes síntomas: cambio o tamaño diferente de las pupilas, dolor de cabeza, pérdida del conocimiento, confusión o somnolencia, pérdida o cambio en la sensibilidad, la audición, el gusto, el olfato y la vista, frecuencia respiratoria baja o caída de la presión arterial. pérdida de la memoria, cambios en la personalidad, el comportamiento o el estado animo, falta de coordinación motriz, convulsiones.
- Insuficiencia renal: presenta retención de líquido en el abdomen o en las extremidades, aumento en los niveles de creatinina, aumento de la densidad de orina, etc.
- Insuficiencia hepática: Tiempo de protrombina anormal, incremento en los niveles de amonio en suero, signos de encefalopatía hepática.
- Enfermedades metabólicas: son afecciones provocadas por una reacción química anormal de las enzimas u hormonas del cuerpo. Cuando determinadas sustancias químicas no se pueden metabolizar o se metabolizan inadecuadamente, provocan una acumulación de sustancias tóxicas en el cuerpo o una deficiencia de sustancias necesarias para el funcionamiento normal del cuerpo; ambas situaciones pueden provocar síntomas graves.

- Defectos del ciclo de la urea
- Fructosemia
- Defectos en el metabolismo de la oxidación de ácidos grasos.
- Deficiencias en acil-CoA deshidrogenasa.
- Deficiencia hepática de carnitina palmitoiltransferasa.
- Deficiencia en 3-OH, 3-metilglutaril-CoA.
- Déficit sistémico de carnitina
- Acidurias orgánicas
- Trastornos en la fosforilación oxidativa.

## 6. PRONÓSTICO.

Se ha observado un aumento de casos de inicio precoz (pacientes de 18 meses). Como consecuencia de ello, aumenta la morbilidad, no sólo en déficit neurológico puro, sino también en trastornos neurocognitivos y del comportamiento. Se ha intentado buscar marcadores bioquímicos que revelen el pronóstico en los primeros momentos del cuadro y que, además, guarden relación con la fase clínica, se ha visto que, incluso pequeñas elevaciones del amonio en fases precoces, se puede asociar a resultados fatales y a la aparición de síndromes neurológicos, en niños mayores.

La duración del trastorno cerebral en la fase aguda tiene un pronóstico poco adecuado. En los pacientes con un estadio I, la recuperación es rápida y completa, pero en los que presentan cuadros más graves se han descrito secuelas neurológicas sutiles.

---

Se han observado los siguientes problemas específicos:

- Problemas con la atención
- Memoria
- Dificultades de concentración
- Dificultades en el lenguaje
- Problemas con la motricidad

## 7. TRATAMIENTO.

Se centra en el soporte vital, que tendrá diferentes modalidades y objetivos dependiendo del estadio en el que se presente la enfermedad. En los estadios I y II, las medidas de soporte para la fiebre y vómitos, se realizan como el mantenimiento de perfusiones glucosalinás, puede ser suficiente para dar respuestas a la necesidad de mantener los niveles de glucosa en el rango normal.

Estadio II se necesita sedación si el paciente muestra signos de agitación. En ocasiones se mantiene respiración espontánea con reflejos de tronco normales y escasa percusión metabólica, solo es necesario mantener un correcto nivel de perfusión de fluidos. Se administra clonazepam o fenobarbital por vía oral.

En el estadio III, el tratamiento se centra en el coma, que se debe realizar en la unidad de cuidados intensivos. En pacientes con mayor compromiso metabólico, se debe actuar sobre el soporte ventilatorio y el control de la presión intracraneal.

Es necesario monitorizar la presión intracraneal, combatiendo el edema cerebral (cuya presencia es prácticamente constante), manteniendo la respiración y controlando los trastornos de la hemostasia y demás

---

alteraciones bioquímicas; esto implica el obtener accesos venoso y arterial (para el control de electrolitos, glucemia, pruebas de coagulación y otros parámetros) y efectuar intubación y ventilación asistida. El control de la presión intracraneal se realiza con diversos procedimientos: hiperventilación, manitol, coma barbitúrico, hipotermia<sup>36, 37</sup>.

En el estadio IV el edema cerebral ha progresado, la eficacia del uso del manitol es controvertido, es aconsejable administrarlo en fases precoces.

En una serie de pacientes con un curso fatal hasta la muerte, se evidenciaron crisis epilépticas (50% de los casos), y el EEG se correlacionaba bien con el curso clínico. Sin embargo, no hay una descripción ni seguimiento de la epilepsia en estos pacientes<sup>9</sup>.

## **8. RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN DE SÍNDROME DE REYE.**

Para prevenir el Síndrome de Reye:

- El uso de ácido acetilsalicílico no está recomendado para niños y adolescentes que tengan o que tuvieron alguna infección viral.
- Consulte a su médico antes de administrar ácido acetilsalicílico a un niño o adolescente.
- Evite administrar medicamentos que contengan salicilatos a niños y adolescentes. Los ejemplos de esto incluyen Alka-Seltzer, Aspirina, Pepto-Bismol, etc.

La Fundación Nacional del Síndrome de Reye recomienda que los niños hasta la edad de veinte años no tomen ácido acetilsalicílico, ni medicinas que contengan ácido acetilsalicílico cuando están enfermos con gripe, influenza B o varicela.

En la página de esta Fundación podemos encontrar una lista de medicamentos y productos que contienen ácido acetilsalicílico.

PRODUCTOS SIN RECETA MÉDICA.	
Alka-Seltzer*	Bayer
Ascriptin*	Sanofi Aventis
ASA 100*	Bayer
Aspirina Protec*	Bayer
Bufferin*	Bristol-Myers
Kaopectate*	Pharmacia
Pepto-Bismol*	Procter and Gamble

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO COMBINADOS.	
Aggrenox*	Boehringer Ingelheim
Ascriptin*	Sanofi Aventis
Captral ASA*	Silanes
Coplavix*	Sanofi Aventis
Fluviatol*	Boehringer Ingelheim
Novasipino*	Glaxosmithkline
Remisol - PLS*	DEGORT'S
Sydolil*	Siegfried

Los siguientes productos también pueden contener alguna forma de salicilatos. Aunque estos productos no se ingieran, ciertos ingredientes se pueden absorber mediante la piel y por lo tanto es posible que tenga riesgo para personas con Síndrome de Reye o que estén propensos a adquirir dicho síndrome. Revise la etiqueta y los ingredientes, ya que no

se ingieren y no se requiere que tengan aviso de advertencia de que contienen salicilatos.

Marca de fábrica.	Nombre del producto.
Aveeno	Aveeno Daily Moisturizer Clear Complexion Aveeno Clear Complexion Cleansing Bar
Avon	Avon Sun Baby Lotion SPF 40 Anew Perfecting Complex for Face Avon Sun Baby Sunscreen Lotion SPF 40 Anew Perfecting Lotion for Problem Skin Avon Sun Body Block Cream SPF 30 Clear Finish Great Complexion Pressed Powder Avon Sun Care General Protection Lotion SPF 30 Clearskin 2 Oil-Skin Moisture Supplement Avon Sun Care General Protection SPF 40 Clearskin Overnight Acne Treatment Avon Sun Care Kids Disappearing Color Lotion SPF 40 Clear Finish Oil-Free Foundation Anti-Acne with Salicylic Acid Skin-So-Soft Bug Guard Mosquito Repellant Spray SPF 15 W/P Anew Pure 02 Oxygenating Youth Complex SPF 15 Avon Sun Kids SPF 40 Lotion Clearskin Daily Multi-Benefit Balancer Avon Sun Wand Clear Finish Concealer Anti-Acne Treatment Blue Blast Skin-S-Soft Moisturizing Suncare Clear Finish Great Complexion Foundation Disappearing Color Mosquito, Flea & Deer Tick

	<p>Repellant</p> <p>Clearskin Extra Strength Astringent Cleansing Lotion</p> <p>Avon Sun Care Sport Sunscreen Spray SPF 30</p> <p>Clearskin Extra Strength Cleansing Pads</p>
Bayer	Bayer Muscle & Joint Cream
Beiersdorf	Mediplast
Bioglan	Occlusal-HP
Biore	<p>Biore Blemish Fighting Cleansing Clothes</p> <p>Biore Blemish Fighting Cleanser</p>
Blistex	<p>Stri-Dex Clear Gel Maximum Strength</p> <p>Stri-Dex Regular pads</p> <p>Stri-Dex Sensitive Skin Pads</p> <p>Stri-Dex Pads maximum Strength</p> <p>Stri-Dex Super Scrub Pads</p> <p>Mediplast</p>
Boots Health Care	<p>Clearasil Total Control Deep Pore Cream Cleanser</p> <p>StayClear Deep Cleaning Pads</p> <p>StayClear Zone-Controlled Clearstick</p>
Bristol Meyes Squibb	<p>Fostex Medicated Bar</p> <p>Fostex Medicated Cream</p> <p>Sebucare Lotion</p> <p>Pernox Scrub</p> <p>Sebutone</p> <p>Sebulex</p>
Chattem, Inc.	<p>Aspercreme</p> <p>Flexall Plus</p> <p>Icy Hot Cream</p> <p>Sportscreme</p> <p>Icy Hot Stick</p>
Covey	DHS Sal Shampoo

CVS	<p>CVS Acne Body Wash</p> <p>CVS Antacid and Pain Reliever Tablets Effervescent Original</p> <p>CVS Muscle Rub CVS Wart Remover</p> <p>CVS Arthricream Cream Rub</p> <p>CVS Plantar Wart Remover</p> <p>CVS Artic Heat Pain Relief Balm Extra Strength</p> <p>CVS Wart Remover For Hands</p> <p>CVS Muscle Rub Ultra Strength</p> <p>CVS Daily Renewal Cream</p>
Del	<p>Propa pH Peel-Off Acne Mask</p> <p>Propa pH Cleanser</p> <p>Propa pH Astringent Cleanser</p> <p>Propa pH Foaming Face Wash</p> <p>Propa pH Maximum Strength Astringent Cleanser</p> <p>Off-Ezy Wart Remover</p>
Doak	Trans-Ver-Sal
Dr. Scholl's	<p>Dr. Scholl's Clear Away Clear Wart Remover</p> <p>Dr. Scholl's Clear Away Remover Discs</p>
GlxoSmith Kline	<p>Deep Cleansing Shower Gel</p> <p>Oxy Balance Daily Cleansing Pads</p> <p>Oxy Balance Maximum Cleaning pads</p> <p>Multi-Action Astringent</p>
Gordon	Gordofilm
Healthpoint	Ionil Plus
Hope	Versiclear
IVAX	P&S
Johnson & Johnson	<p>Clean &amp; Clear Astringent Clean &amp; Clear Blackhead Clearing Scrub</p> <p>Clean &amp; Clear Dual Action Moisturizer</p>

	<p>Clean &amp; Clear Deep Action Cream Cleanser</p> <p>Clean &amp; Clear Overnight Acne Patches</p> <p>Clean &amp; Clear Deep Action Cleansing Wipes</p> <p>Clean &amp; Clear Invisible Blemish Treatment</p> <p>Clean &amp; Clear Advantage Acne Cleanser</p> <p>Clean &amp; Clear Concealing Treatment Stick</p> <p>Clean &amp; Clear Clearing Lotion</p>
L'Oreal	<p>L'Oreal Pure Zone Pore Unclogging Scrub</p> <p>L'Oreal Pure Zone Cleansing Clothes</p> <p>L'Oreal Pure Zone Pore Tightening Astringent</p>
Mary Kay	<p>Velocity Facial Cleanser</p> <p>Sun Essentials Ultimate Protection Sunblock SPF 30</p> <p>Velocity Lightweight Moisturizer</p> <p>Terme D'Isola Moisturizing Body Wash</p> <p>Blemish Control Toner</p> <p>Terma D'Isola Body Smoothing Scrub</p> <p>Daily Protection Moisturizer with Sunscreen SPF 15</p> <p>Terme D'Isola Hydrating Body Lotion</p> <p>Oil Mattifier</p> <p>Timewise Visibly Fit Body Lotion</p>
Medtech	<p>Compound W Gel</p> <p>Compound W Liquid</p> <p>Freezone Pads</p>
Neutrogena	<p>Neutrogena Oil Free Acne Wash</p> <p>Neutrogena Blackhead Eliminating Daily Scrub</p> <p>Neutrogena Oil Free Acne Wash Cream Cleanser</p> <p>Neutrogena Blackhead Eliminating Astringent</p> <p>Neutrogena Oil Free Acne Wash Cleansing Cloths</p> <p>Neutrogena Blackhead Eliminating Treatment Mask</p> <p>Neutrogena 60 Second Mask Scrub</p>

	<p>Neutrogena Clear Pore Oil-Controlling Astringent</p> <p>Neutrogena Clear Gel Pore Treatment</p> <p>Neutrogena T/Sal Maximum Strength</p>
Pedinol	<p>Hydrisalic</p> <p>Sal-Acid</p> <p>Sal-Plant Gel</p>
Pfizer	<p>Wart-Off</p>
Proctor & Gamble	<p>Oil of Olay Age Defying Series Daily Renewal Cleanser with Gentle Microbeads Olay Total Effects Anti-aging Wet Clothes</p> <p>Noxema 2-in-1 Pads Extra Strength Noxema 2-in-1 Astringent</p>
Rite Aid	<p>Rite Aid Deep Cleansing Wash, Facial Cleanser</p> <p>Rite Aid Corn &amp; Callus Remover</p> <p>Rite Aid Wart Liquid</p>
Schering-Plough	<p>Clear Away Gel</p> <p>DuoPlant Gel</p> <p>Clear Away Plantar System</p> <p>Clear Away Liquid</p> <p>DuoFilm</p>
Sirius.	<p>Meted (Improved)</p>
St. Ives	<p>St. Ives Apricot Scrub</p> <p>St. Ives Hydroxy Masque</p> <p>St. Ives Clear Pore Cleanser</p>
Stiefel	<p>Salicylic Acid Cleansing Bar</p> <p>Salicylic Acid and Sulfer Soap</p>

---

## 9. HÍGADO.

El hígado es un órgano discreto y muchas de sus diversas funciones se interrelacionan entre sí. Es esencial para la vida ya que lleva a cabo una serie de funciones bioquímicas y metabólicas, entre ellas, eliminar del cuerpo las sustancias que podrían ser nocivas si se acumularan, y excretar los metabolitos de fármacos y sustancias. Es el primer órgano donde llega la mayoría de los nutrimentos que se absorben a través de la pared intestinal; asimismo, abastece la mayoría de las proteínas plasmáticas y sintetiza la bilis que optimiza la absorción de lípidos y que también funciona como un líquido excretor<sup>54, 55</sup>.

Las funciones básicas del hígado se pueden dividir en:

- 1) Funciones vasculares para almacén y filtrado de la sangre; que proviene del sistema digestivo y la sangre del resto del organismo. El tiempo de tránsito promedio para la sangre a través del lóbulo hepático desde la vénula portal hasta la vena hepática central es de unos 8.4 s<sup>54, 55</sup>.
- 2) Funciones metabólicas que tienen que ver con la mayor parte de los sistemas metabólicos del organismo; y<sup>54,55</sup>
- 3) Funciones secretoras y excretoras responsables de formar la bilis que fluye a través de los conductos biliares al tubo digestivo<sup>54</sup>.

## 9.1. Anatomía.

Es el órgano más voluminoso del organismo. Está situado por debajo del diafragma, por encima del duodeno y por delante del estómago.

Es un órgano homogéneo, liso, de color rojo oscuro. Su peso, término medio en el adulto, es de 1.500g. Lleno de sangre.

Según la edad, el hígado del recién nacido y del niño es proporcionalmente más grande que el del adulto. Ocupa casi la mitad de la cavidad abdominal.

El hígado del adulto representa la mitad superior de un cuerpo ovoide. Posee una parte derecha muy desarrollada hacia atrás y arriba, lateral a la columna vertebral. Ocupa la concavidad diafragmática derecha. Su extremidad izquierda se adelgaza y aplanar debajo del hemidiafragma izquierdo<sup>56</sup>.

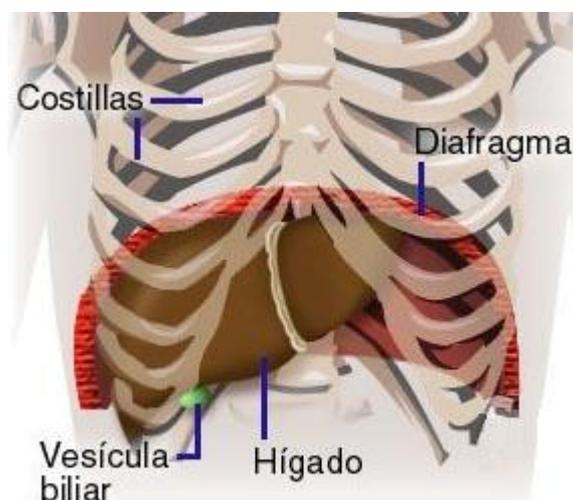


Imagen 3. Muestra la ubicación anatómica del hígado en nuestro cuerpo. (Coordinación de anatomía. Facultad de Medicina, UNAM. 2011).

## 9.2. Fisiología.

La unidad funcional del hígado es el lóbulo hepático, es una estructura cilíndrica de varios milímetros de longitud y de 0.8 a 2 milímetros de diámetro. El hígado humano contiene 50 000 a 100 000 lóbulos individuales.

El lóbulo hepático se constituye alrededor de una vena central, que se vacía en las venas hepáticas y después en la vena cava. El lóbulo está compuesto de muchas placas celulares hepáticas, que irradian de forma centrífuga, desde la vena central. Cada placa hepática suele tener dos células de espesor, y entre las células adyacentes se encuentran pequeños canalículos biliares, que se vacían a conductos biliares en los tabiques fibrosos que separan los lóbulos hepáticos adyacentes.

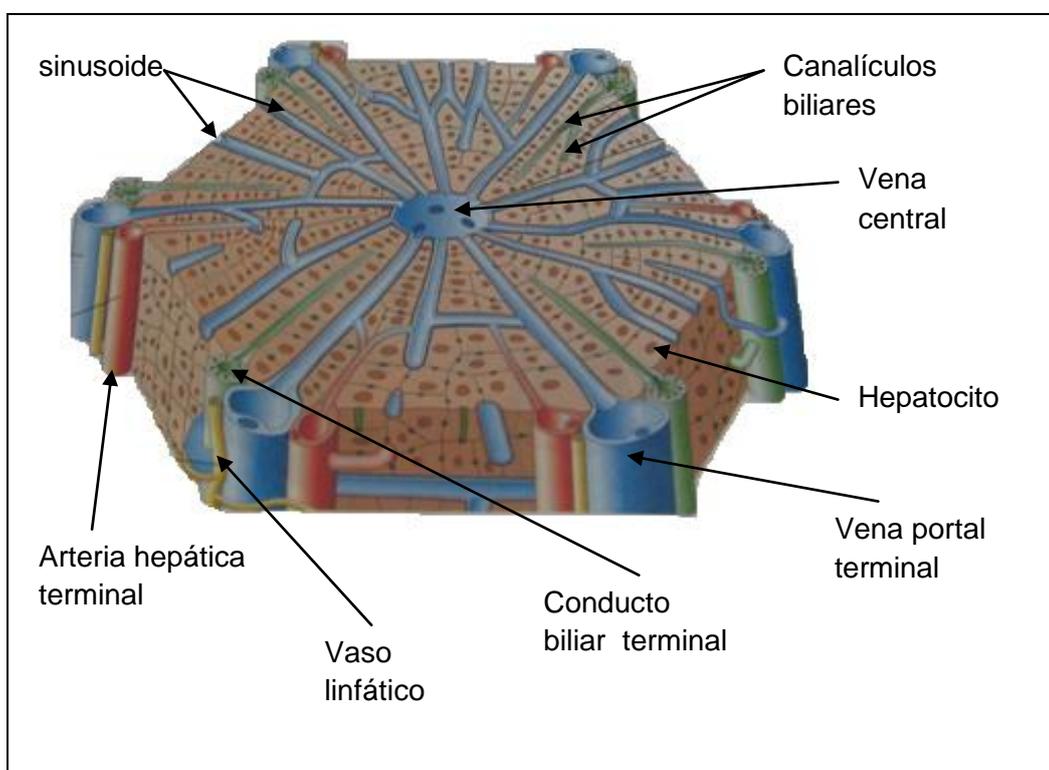


Imagen 4. Esquema de la organización de un lobulillo hepático. Conti F. Fisiología Médica. 1ª. Ed. China: Editorial Mc Graw Hill, 2010. Pp. 1187-1188

En los tabiques hay pequeñas vénulas portales, que reciben sangre principalmente del flujo de sangre venosa que procede del tubo digestivo por las venas portales. Desde estas vénulas, la sangre fluye a los sinusoides aplanados y ramificados que se encuentran en las placas hepáticas y después en la vena central.

En los tabiques interlobulares están las arteriolas hepáticas. Estas arteriolas aportan sangre arterial a los tejidos septales situados entre los lóbulos adyacentes<sup>54</sup>.

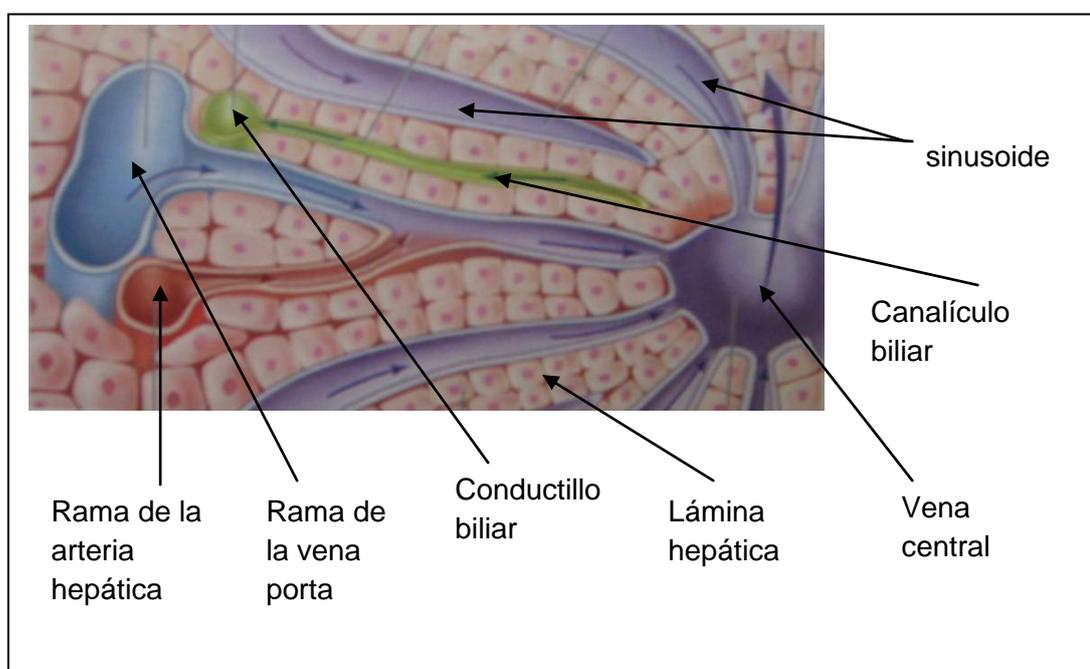


Imagen 5. Circulación en un lobulillo hepático. La sangre fluye en el interior de los sinusoides desde una vena porta a la vena central (desde la periferia hasta el centro del lobulillo). La bilis fluye en el interior de las láminas hepáticas desde el centro a los conductillos biliares de la periferia de un lobulillo. Conti F. Fisiología Médica. 1ª. Ed. China: Editorial Mc Graw Hill, 2010. Pp. 1187-1188

---

### 9.3. Funciones metabólicas hepáticas.

El hígado desempeña funciones en el metabolismo de los carbohidratos, por ejemplo, el almacenamiento del glucógeno, la conversión de la lactosa y la fructosa en glucosa y la gluconeogénesis. El hígado también desempeña una función para mantener la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, si es necesario. Este órgano contribuye al metabolismo de los lípidos; brinda soporte a una alta tasa de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al hígado en sí y a otros órganos. Los aminoácidos y dos fragmentos de carbono derivados de los carbohidratos también son convertidos en lípidos en el hígado para su almacenamiento. Este órgano sintetiza la mayor parte de las lipoproteínas que sintetiza el del organismo y conserva la homeostasis del colesterol al sintetizar esta molécula y convertir el exceso de éste en ácidos biliares<sup>55</sup>.

El hígado desintoxica la sangre de sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo. Parte de esta función es de carácter físico. Las reacciones de desintoxicación se dividen en fase I (oxidación, hidroxilación y otras reacciones medidas por el citocromo P450) y de fase II (esterificación). Los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo. Además de depurar los fármacos, el hígado interviene en el metabolismo de todas las hormonas esteroideas. Las enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales<sup>55</sup>.

---

#### 9.4. Metabolismo y excreción de amonio.

AMONIO: radical formado por un átomo de nitrógeno y cuatro de hidrógeno<sup>57</sup>.

Las células con un catabolismo activo de los aminoácidos deben ser capaces de biotransformar y/o excretar el amonio con la misma rapidez con la que éste se genera<sup>58</sup>.

El hígado actúa en el control del amonio en el organismo. Las concentraciones de esta sustancia deben regularse de manera cuidadosa ya que es tóxico para el sistema nervioso central (SNC) y pasa libremente a través de la barrera hematoencefálica. El hígado es el único órgano en el cual se expresa el ciclo completo de la urea. Esto convierte el amonio de la circulación sanguínea en urea, la cual puede excretarse en la orina.

El amonio presente en la circulación se deriva principalmente del colón y los riñones y, en menores cantidades, de la desintegración de los eritrocitos y el metabolismo muscular. Conforme pasa a través del hígado, la mayor parte del amonio presente en la circulación es distribuida hacia los hepatocitos, en cuyas mitocondrias se convierte en fosfato de carbamoil, el cual, a su vez, reacciona con la ornitina para generar citrulina. Una serie de reacciones citoplásmicas generan arginina, y esta puede deshidratarse para formar urea y ornitina. Esta última vuelve a las mitocondrias para comenzar otro ciclo y, la urea, como una molécula pequeña, se difunde fácilmente de nuevo hacia la sangre sinusoidal. Después es filtrada en los riñones y eliminada del organismo en la orina.

---

## 9.5. Metabolismo de lípidos.

Las funciones específicas del hígado en el metabolismo de los lípidos son: 1) un elevado índice de oxidación de los ácidos grasos para aportar energía a otras funciones corporales; 2) la mayor formación de las lipoproteínas; 3) la síntesis de grandes cantidades de colesterol y fosfolípidos; y 4) la conversión de grandes cantidades de hidratos de carbono y proteínas en grasas<sup>54</sup>.

Para obtener energía de las grasas neutras, la grasa se divide primero en glicerol y ácidos grasos, y después estos se dividen mediante la beta-oxidación en radicales acetilcoenzima A (acetil-CoA). Está, a su vez, entran en el ciclo del ácido cítrico y se oxida para liberar grandes cantidades de energía. El hígado no puede utilizar toda la acetil-CoA que forma, en su lugar la convierte mediante condensación de dos moléculas de acetil-CoA en ácido acetoacético, un ácido muy soluble que pasa de las células hepáticas a los líquidos extracelulares y después es transportado por todo el organismo para que otros tejidos lo absorban. Estos tejidos, reconvierten el ácido acetoacético en acetil-CoA y después lo oxidan de la forma habitual.

Después de que el hígado sintetiza los lípidos, las lipoproteínas los transportan al tejido adiposo para ser almacenados. Casi todas las lipoproteínas se forman en el hígado.

En el hígado aparecen grandes cantidades de triglicéridos: 1) durante la inanición; 2) en la diabetes mellitus; y 3) en cualquier proceso en el que se use la grasa rápidamente para obtener energía. En estos procesos se movilizan grandes cantidades de triglicéridos desde el tejido adiposo, transportándose en forma de ácidos grasos libres en la sangre y depositándose de nuevo como triglicéridos en el hígado, donde comienzan los estadios iniciales de gran parte de la degradación de las grasas.

---

## 10. ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA.

El metabolismo hepático del amonio es importante en la insuficiencia hepática, en la cual las concentraciones excesivas de amonio en la circulación sanguínea producen encefalopatía hepática. Al principio, los pacientes pueden parecer confundidos solamente, pero si no se trata el trastorno evoluciona al coma y a cambios cognitivos irreversibles.

La enfermedad no sólo se debe a la pérdida de los hepatocitos funcionales, sino también a la desviación de la sangre portal alrededor del hígado endurecido, lo cual significa que una menor cantidad de amonio es retirada de la sangre por la masa hepática restante.

El trastorno puede minimizarse si se reduce la carga de amonio que proviene del hígado desde el colón (p. ej., mediante el suministro de carbohidrato no absorbible, lactulosa, el cual es convertido en ácidos grasos de cadena corta en la luz del colón y, por tanto, se atrapa el amonio luminal en su forma ionizada). Sin embargo, en la enfermedad grave, el único tratamiento eficaz radica en llevar a cabo un trasplante hepático, si bien la escasez de órganos disponibles significa que hay un gran interés por los dispositivos de asistencia hepática artificiales para depurar la sangre<sup>55</sup>.

## 11. ESTEATOSIS HEPÁTICA.

Del griego *stear*, grasa.

Infiltración grasa en los hepatocitos, que constituye la respuesta más frecuente del hígado a las agresiones.

Describe acumulaciones anormales de triglicéridos dentro del citoplasma de las células parenquimatosas. El cambio se observa, a menudo, en el hígado debido a que se trata del órgano principal implicado en el

---

metabolismo graso, pero también se produce en el corazón, músculo y riñón. Las causas de la esteatosis comprenden las toxinas, malnutrición proteica, diabetes mellitus, obesidad y anoxia.

Si el protoplasma no está destruido sino simplemente desplazado, existe infiltración; si la grasa resulta de la transformación del protoplasma celular, existe degeneración<sup>60</sup>.

Diferentes mecanismos son responsables de la acumulación de triglicéridos en el hígado. Los lípidos son transportados al hígado desde el tejido adiposo y a partir de la dieta. Desde el tejido adiposo, los lípidos son liberados y transportados en forma de ácidos libres, y desde la dieta en forma de quilomicrones o bien de ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres penetran en la célula hepática, y la mayor parte son estratificados a triglicéridos. Para ser secretados por el hígado, los triglicéridos intracelulares deben formar complejos con moléculas de apoproteínas específicas denominadas “proteínas aceptadoras de lípidos” para formar lipoproteínas<sup>63</sup>.

La anoxia inhibe la oxidación de los ácidos grasos. La inanición aumenta la movilización del tejido adiposo y por tanto la síntesis de triglicéridos. El hígado graso agudo en el Síndrome de Reye es fatal en ocasiones, pero se trata de un proceso raro en el que se sospecha de un defecto en la oxidación mitocondrial<sup>63</sup>.

El cambio graso aparece en forma de vacuolas claras dentro de las células parenquimatosas. Las acumulaciones intracelulares de agua o polisacáridos pueden producir también vacuolas claras y se hace necesario recurrir a técnicas especiales para diferenciar estos tres tipos de vacuolas claras. Para identificar lípidos es preciso evitar los solventes grasos utilizados en las inclusiones de parafina para las tinciones de rutina con hematoxilina y eosina. Para identificar la grasa, es necesario preparar secciones de tejido congelado procedentes de tejido fresco o

---

fijado con formalina acuosa. Las secciones pueden teñirse con Sudan IV u Oil Red-O, que imparten un color rojo anaranjado a los lípidos contenidos. La reacción de PAS se emplea por lo general para identificar el glucógeno, aunque no lo hace por ningún medio específico. Cuando no se puedan demostrarse ni grasa ni polisacáridos dentro de la vacuola clara, se presupone que contiene agua o líquido con un contenido bajo en proteínas.

El hígado graso se produce cuando la acumulación de lípidos supera el 5% del peso normal. Con la acumulación progresiva, el órgano se agranda y adquiere una tonalidad cada vez más amarilla hasta que, en casos extremos, el hígado alcance entre 3 y 6 kilos y se transforme en un órgano de color amarillo brillante, blando y grasoso.

El cambio graso comienza con el desarrollo de inclusiones diminutas unidas a la membrana (liposomas) íntimamente relacionados con el retículo endoplásmico. Se reconocen dos tipos de esteatosis: *esteatosis hepática microvesicular* y *esteatosis hepática macrovesicular*<sup>60</sup>.

*Esteatosis hepática microvesicular.* Se trata de un daño celular agudo, en el que las células aparecen con múltiples vacuolas pequeñas intracitoplasmáticas sin desplazamiento del núcleo. Las células tienen un aspecto espumoso. Los triglicéridos se acumulan en los orgánulos subcelulares, reflejando una alteración metabólica generalizada. La agresión a las mitocondrias limita la oxidación de los ácidos grasos libres, a la vez que se deprime la síntesis de apoproteínas indispensable para la secreción de las lipoproteínas de muy baja densidad, y conduce a la acumulación de triglicéridos.

*Esteatosis hepática macrovesicular.* Es un daño crónico, el citoplasma está ocupado por una sola gran vacuola, que desplaza y rechaza al citoplasma y al núcleo hacia la periferia. Es más frecuente que se

acumulen los triglicéridos, porque su tasa de recambio es la más rápida de todos los ésteres de ácidos grasos hepáticos. La captación de AGL a partir del tejido adiposo y de la dieta no está limitada, mientras que la disposición de ácidos grasos libres mediante oxidación, esterificación y secreción de lipoproteínas de muy baja densidad está restringida<sup>60</sup>.

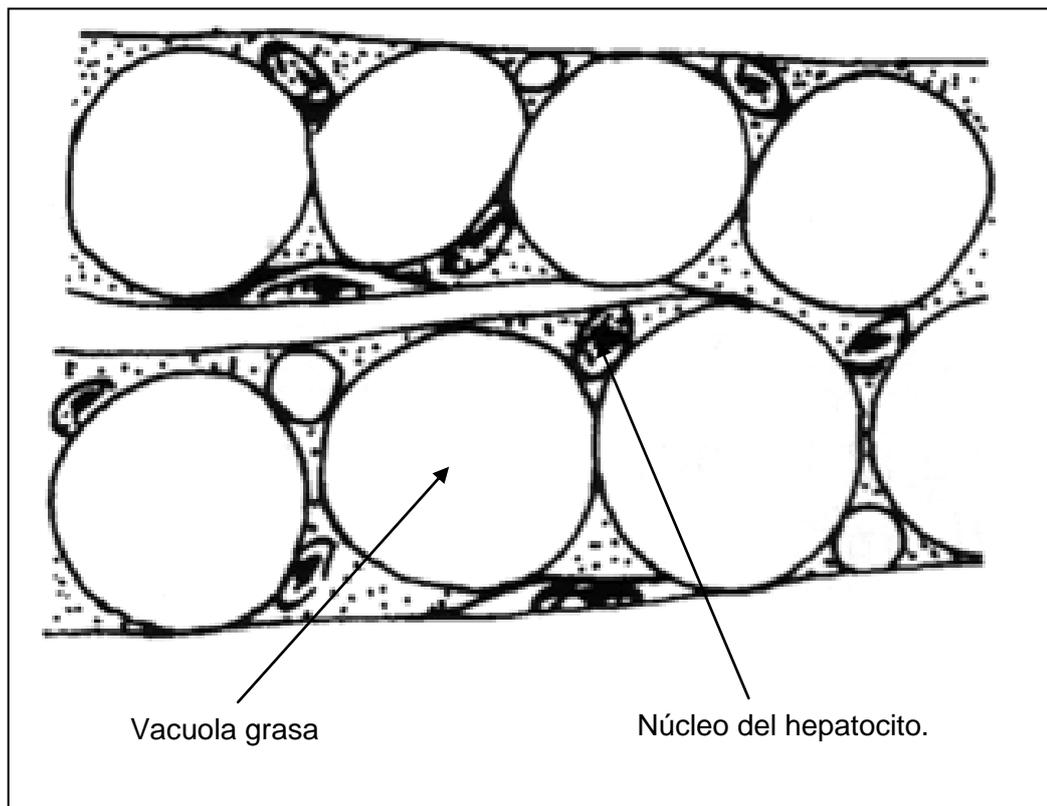


Fig.9 Hepatocitos tienen una gran vacuola grasa que desplaza el núcleo. (Manual de patología general. Universidad Católica de Chile. 2011.)

---

### 11.1. Etiopatogenia.

En el hígado puede distinguirse las siguientes formas de infiltración grasa.

- 1) Esteatosis focal y de células aisladas,
- 2) Esteatosis centrolobulillar,
- 3) Esteatosis perilobulillar y
- 4) Esteatosis difusa.

La *esteatosis focal*: es mucho más frecuente. Son grupos de hepatocitos con infiltración grasa irregularmente distribuidos y de células aisladas. Suele ser un hallazgo ocasional en la ecografía o la Tomografía Axial Computarizada y se presenta como lesiones que ocupan un espacio en el hígado. Corresponden a una esteatosis regresiva. Es la forma de infiltración transitoria normal después de la ingestión de alimentos. La *esteatosis centrolobulillar* puede ser retentiva. La forma *perilobulillar* generalmente es retentiva, como en la hiperemia pasiva. También puede ocurrir en intoxicaciones y los hepatocitos perilobulillares son los primeros en recibir tanto las sustancias tóxicas como la grasa transportada al hígado. La forma *difusa* corresponde al hígado graso. Tiene una distribución bien delimitada, está asociada con numerosas situaciones clínicas.

Los triglicéridos se acumulan en el hígado debido a un aumento del aporte a través de la síntesis de los ácidos grasos libres o de una disminución de su excreción en forma de lipoproteínas de baja densidad a partir de los hepatocitos. El aumento de la síntesis de triglicéridos puede ser consecuencia de un aumento del aporte a de la disponibilidad de ácidos grasos libres, a partir de acetyl-CoA, o de la disminución de la oxidación de ácidos grasos libres en el hígado.

La disminución de la oxidación de los ácidos grasos libres puede contribuir a la esteatosis hepática inducida por la acción de tetracoloro de

---

carbono, fósforo amarillo, hipoxia o ciertas deficiencias vitamínicas. El bloqueo de la producción o secreción de lipoproteínas suele ser la principal causa de acumulación de triglicéridos en el hígado.

En el hígado graso microvesicular, las pequeñas gotitas de triglicéridos, más ácidos grasos libres, colesterol y fosfolípidos se acumulan en los organelos subcelulares. Esto puede deberse a una alteración en la vía oxidativa mitocondrial, que deprime la oxidación de los ácidos grasos libres y dificulta la síntesis de apolipoproteínas para el ensamble de las lipoproteínas de baja densidad.

Pueden distinguirse tres mecanismos de esteatosis. La *esteatosis saginativa* se produce por una oferta aumentada de triglicéridos. La *esteatosis retentiva* se debe a la poca utilización de los triglicéridos por falta de oxígeno. La *esteatosis regresiva* ocurre como consecuencia de una lesión celular. En este caso la lesión celular impide que la célula pueda utilizar las grasas.

## 11.2. Signos y síntomas.

El *hígado graso macrovesicular* se descubre muy a menudo en la exploración física como una hepatomegalia difusa, lisa y no dolorosa a la presión en un paciente alcohólico, obeso o diabético. Puede presentarse con dolor en el hipocondrio (cuadrante superior) derecho, dolor a la presión e ictericia, o puede ser la única anomalía física observada tras una muerte súbita, inesperada y presumiblemente por una causa metabólica<sup>60</sup>.

Existe una escasa asociación entre el hígado graso y los hallazgos anormales en las pruebas bioquímicas comúnmente utilizadas para las hepatopatías. Puede aparecer un leve aumento en la fosfatasa alcalina o las transaminasas.

---

La ecografía, y especialmente la tomografía computarizada, pueden revelar el exceso de grasa. El hígado graso se diagnostica con certeza sólo mediante biopsia hepática. Dado que esta acumulación de grasa en el hígado puede indicar la acción de una hepatotoxina o la presencia de una enfermedad o una anomalía metabólica no identificadas, el diagnóstico exige una nueva evaluación del Paciente.

El *hígado graso microvesicular* tiene una presentación llamativa, con fatiga, náuseas y vómitos seguidos por ictericia, hipoglucemia, coma y una coagulopatía intravascular diseminada.

### **11.3. Pronóstico y tratamiento.**

El hígado graso macrovesicular, que puede ser reversible, no suele ser nocivo por sí mismo. Es reversible incluso en situaciones posiblemente mortales (p. ej., en el hígado graso del embarazo, el parto temprano puede salvar la vida).

No se dispone de ningún tratamiento específico a excepción de eliminar la causa o tratar el trastorno subyacente. Se cree que incluso la obesidad y la diabetes mellitus no evolucionan a una cirrosis. Aunque hepatotoxinas tales como el alcohol y el tetracloruro de carbono (el cual también produce cirrosis) pueden con el tiempo conducir a cirrosis, no existen datos de que un hígado graso cause definitivamente una cirrosis. Es preciso que se produzca algún otro acontecimiento.

La enfermedad del hígado graso microvesicular tiene un buen pronóstico, sin progresión histológica o clínica.

---

## 12. CONSIDERACIONES ODONTOLÓGICAS PARA ALUMNOS DE PREGRADO.

Como hemos mencionado antes el Síndrome de Reye es una enfermedad bifásica de factor etiológico desconocido pero se le atribuye a la ingestión de ácido acetilsalicílico en combinación con determinadas enfermedades virales:

Los clínicos prescriben el ácido acetilsalicílico por tener acción analgésica y antiinflamatoria y se utiliza en pacientes odontológicos siempre y cuando se administre con responsabilidad, realizando una buena historia clínica y sobre todo no administrándose a pacientes menores de 18 años que hayan tenido o tengan una infección viral como varicela, influenza B o gripe.

El odontólogo debe referir al paciente con los profesionistas especializados ante eventualidades que sugieran las infecciones virales antes mencionadas sin prescribir ningún medicamento.

La esteatosis hepática que se presenta en Síndrome de Reye difícilmente se puede diagnosticar clínicamente, solo a través de estudios bioquímicos pero, el odontólogo debe tener conocimiento sobre Síndrome de Reye para poder prevenir la aparición de este o si nos encontramos con un paciente que pueden hacernos sospechar de la presencia de del síndrome poder remitirlo lo antes posible para poder ser atendido adecuadamente y reducir un mal pronóstico.

Es importante crear conciencia de que los padres de familia no deben administrar fármacos a sus hijos por inocuos que parezcan (aspirina, Pepto-Bismol, etc.).

Existen productos de uso diario que pueden contener dentro de sus ingredientes alguna base de salicilato, que no necesariamente se ingieren pero se pueden absorber a través la piel y por lo tanto se puede considerar como un riesgo para personas que presentan Síndrome de Reye o para quienes estén propensos a desarrollarlo. Es recomendable y necesario leer los ingredientes de cada uno de los productos que se adquieran y sobre todo en aquellos productos que están destinados para uso infantil.

---

### 13.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Hernández M. Tratado de pediatría. 9ª. Ed. Vol. II. España: Editorial Argon, 2006. Pp. 1852-1854.
2. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome insights on causation and prognosis. Arch Dis Child 2001; 85: 351-353
3. © National Reye's Syndrome Foundation, Inc. 2008
4. Rodriguez S. Síndrome de Reye. Experiencia de 13 años en el Instituto Nacional de Pediatría. México: El autor, 1985. Pp. 26-55
5. Cervantes VM. Síndrome de Reye, características esenciales de los casos de diagnóstico y de sospecha que se presentaron en H.I.E.S. en el periodo 1978-1996. México: El autor, 1997. Pp. 25-26
6. Rubin E. patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en medicina. 1a. ed. España: Editorial Mc. Graw-Hill, 2006. Pp. 720
7. Baldellou A. Síndrome de Reye. Cuarenta años después Published in Rev Neurol 2008; 47: 571-4
8. Bennett JC. Tratado de medicina interna. 2a. ed. México: Mc. Graw-Hill, 1996. Pp. 2433
9. Jiménez PE, Montes MC, Velázquez JM. Reye's syndrome. Description of a case focused on the patient's epileptic seizures. Rev Neurol. 2008; 15;47(11):571-574
10. Arias-Dimas A, Vilaseca MA, Artuch R, Ribes A, Campistol J. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de deficiencia de creatina cerebral. Rev Neurol 2006; 43: 302-8.

11. Martínez PM, Sánchez VF. Síndrome de Reye: fracaso mitocondrial hepático agudo con encefalopatía. Etiología metabólica. 2011. Pp. 287-300
12. Kliegman, M R, Berhman E R. Nelson tratado de pediatría. 18a. ed. Vol. II España: Editorial Elsevier, 2009. Pp.1697
13. Campistol J, Arias-Dimas A, Póo P, Pineda M, Hoffman M, Vilaseca MA, et al. Deficiencia del transportador de creatinina cerebral: una enfermedad neurometabólica infradiagnosticada. Rev Neurol 2007; 44: 343-7.
14. Puche-Mira A, Domingo-Jiménez R. Protocolo de actuación ante la sospecha de una encefalopatía metabólica en la infancia. Rev Neurol 2006; 43 (Supl 1): S209-16.
15. Berde, C. B., Sethna, N. F. Analgesics for the Treatment of Pain in Children. Engl J Med 1999; 347: 1094-1103
16. Behrman, K., Kliegman, R. y Arvin, A. Nelson. Tratado de Pediatría. McGrawHill-Interamericana. España, 2000.
17. Hall, S. M., Lynn, R., Johnson, G. M., Belay, E. D., Schonberger, L. B., Monto, A. S. Reye's Syndrome. N Engl J Med 1999; 341: 845-847
18. Arias-Dimas A, Vilaseca MA, Artuch R, Ribes A, Campistol J. Diagnóstico y tratamiento de los síndromes de deficiencia de creatina cerebral. Rev Neurol 2006; 43: 302-8.
19. Glasgow JF. Reye's syndrome: the case for a causal link with aspirin. Drug Saf 2006; 29: 1111-21.
20. Johnsen SD, Bird CR. The talamus and midbrain in Reye syndrome. Pediatr Neurol 2006; 34: 405-7.
21. Thabet F, Durand P, Chevret L, Fabre M, Debray D, Brivet M, et al. Severe Reye syndrome: report of 14 cases managed in a pediatric intensive care unit over 11 years. Arch Pediatr 2002; 9: 581-6.

- 
22. Glasgow JF, Middleton B. Reye syndrome –insights on causation and prognosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 351-3.
  23. McGovern, M C, Glasgow, J F T, Stewart, M C. Lesson of the week: Reye's syndrome and aspirin: lest we forget. 2001; *BMJ* 322: 1591-1592
  24. Brain WR, Hunter D, Turnbull HM. Acute meningo-encephalomyelitis of childhood: report of 6 cases. *Lancet* 1929; 1: 221-7.
  25. Reye RD, Morgan G, Baral J. Encephalopathy and fatty degeneration of the viscera: a disease entity in childhood. *Lancet* 1963; 2: 749-52.
  26. Corey L, Rubin RJ, Hattwick MA, Noble GR, Cassidy E. A nationwide outbreak of Reye's syndrome. Its epidemiologic relationship of influenza B. *Am J Med* 1976; 61: 615-25.
  27. Hurwitz ES, Barret MJ, Bregman D, Gunn WJ, Pinsky P, Schonberger LB, et al. Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA* 1987; 257: 1905-11.
  28. National Institutes of Health. Diagnosis and treatment of Reye's syndrome. *JAMA* 1981; 246: 2441-4.
  29. Linnemann CC, Shea L, Partin JC, Schubert WK, Schiff GM. Reye's syndrome: epidemiologic and viral studies, 1963-1974. *Am J Epidemiol* 1975; 101: 517-26.
  30. Rowe PC, Valle D. Inborn errors of metabolism in children referred with Reye's syndrome. A changing pattern. *JAMA* 1988; 260: 3167-70.
  31. Viñas-Machín PL, Núñez-Díaz BC. Síndrome de Reye: estudio de la casuística de un hospital provincial cubano entre 1990 y 1996. *Rev Neurol* 1999; 28: 959-61.

32. Mahler H, Pasi A, Kramer JM, Schulte P, Scoging AC, Bär W, et al. Fulminant liver failure in association with the emetic toxin of *Bacillus cereus*. *N Engl J Med* 1997; 336: 1142-8.
33. Svoboda DJ, Reddy JK. Pathology of the liver in Reye's syndrome. *Lab Invest* 1975; 32: 571-9.
34. Jiménez D, Manterola A. Problemas en el diagnóstico del síndrome de Reye. *Rev Chil Pediatr* 1980; 51: 410-3.
35. Green A, Hall SM. Investigation of metabolic disorders resembling Reye's syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1313-7.
36. Marshall L.F., Shapiro H.M., Rausher A, Kaufman N.M. pentobarbital therapy for intracranial hypertension in metabolic coma. *Critical Care Med* 1978; 6: 1-5.
37. Schaber T W.K. treatment controversies in Reye's syndrome. *J. natl. Reye's syndrome. Fdn.* 1983; 4: 48- 54
38. Treem WR, Wizleben CA, Piccoli DA, Stanley CA, Hale DE, Coates PM, et al. Medium-chain and long-chain acyl CoA dehydrogenase deficiency: clinical, pathologic and ultrastructural differentiation from Reye's syndrome. *Hepatology* 1986; 6: 1270-8.
39. Linnemann CC, Shea L, Kauffman CA, Schiff GM, Partin JC, Schubert WK. Association of Reye's syndrome with viral infection. *Lancet* 1974; 2: 179-82.
40. Pessayre D, Mansouri A, Haouzi D, Fromenty B. Hepatotoxicity due to mitochondrial dysfunction. *Cell Biol Toxicol* 1999; 15: 367-73.
41. Forsyth BW, Horwitz RI, Acampora D, Shapiro ED, Viscoli CM, Feinstein AR, et al. New epidemiologic evidence confirming that bias does not explain the aspirin/Reye's syndrome association. *JAMA* 1989; 261: 2517-24.
42. Hurwitz ES, Nelson DB, Davis C, Morens D, Schonberber LB. National surveillance for Reye syndrome: a five-year review. *Pediatrics* 1982; 70: 895 900.

43. Quam DA. Recognizing a case of Reye's syndrome. *Am Fam Physician* 1994; 50: 1491-6.
44. Rogers MF, Schonberger LB, Hurwitz ES, Rowley DL. National Reyesyndrome surveillance, 1982. *Pediatrics* 1985; 75: 260-4.
45. Meekin SL, Glasgow JF, McCusker CG, Rooney N. A long-term follow-up of cognitive, emotional, and behavioral sequelae to Reye syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 549-53.
46. Remington PL, Rowley D, McGee H, Hall WN, Monto AS. Decreasing trends in Reye syndrome and aspirin use in Michigan, 1979 to 1984. *Pediatrics* 1986; 77: 93-8.
47. Orlowski JP. Whatever happened to Reye's syndrome? Did it ever really exist? *Crit Care Med* 1999; 27: 1674-6.
48. Gauthier M, Guay J, Lacroix J, Lortie A. Reye's syndrome. A reappraisal of diagnosis in 49 presumptive cases. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1181-5.
49. Chaves-Carballo E, Gómez MR, Sharbrough FW. Encephalopathy and fatty infiltration of the viscera (Reye-Johnson syndrome): a 17-year experience. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 209-15.
50. Herranz JL. Rufinamida. Revisión de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Rev Neurol* 2008; 47: 369-73.
51. Stevens A, Lowe J. anatomía patológica. 2a. edición. España: Ediciones Harcourt, 2001. Pp. 297
52. Costero C. Fundamento de anatomía patológica. 1a. Edición. México: Méndez Editores, 2004. Pp.70
53. Fauci SA. Principios de Medicina interna. Harrison. 17a. Edición. China: Editorial Mc Graw-Hill, 2009. Pp. 121, 1104-05, 1130-31
54. Guyton A. Tratado de fisiología médica. México: editorial Mc Graw-Hill, 1996. Pp. 906-908, 939-943, 961-964
55. Barret K. Fisiología médica. 23a. edición. México: Editorial Mc Graw-Hill, 2010. Pp. 479- 486

- 
56. Latarjet M. anatomía Humana. 4a. edición. México: editorial panamericana, 2005. Pp.1376-1377
  57. Horvath E, Davis LE. Inhibition of fatty acid beta oxidation by influenza B virus and salicylic acid in mice: implications for Reye's syndrome. *Neurology* 1988; 38: 239-241.
  58. Mathews CK. Bioquímica. 3a. Edición. España: Editorial Pearson Educación, 2002. Pp.813-817
  59. Devlin T. bioquímica. Libro de textos con aplicaciones clínicas. 4a. edición. España: Editorial Revertes, 2004. Pp. 547-791
  60. Manual de patología general. Universidad Católica de Chile. 2011.
  61. Berk PD, Korenblat KM. Approach to the patient with jaundice or abnormal liver test results. In: Goldman L, Ausiello D, eds. *Cecil Medicine*. 23a. ed. Philadelphia, Pa: Editorial Elsevier; 2007. Pp. 150.
  62. Nevah MI, Fallon MB. Hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, hepatopulmonary syndrome, and systemic complications of liver disease. In: Feldman L, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Diseases*. 9a. ed. Philadelphia, Pa: Editorial Elsevier; 2010. Pp. 92.
  63. Stanley R. patología estructural y funcional. 5a. ed. España: Editorial Mc Graw-Hill, 1995. Pp. 958-9