

Artículo original

Policlínica San Andrés. Holguín. Cuba.

Caracterización clínico epidemiológica de la insuficiencia hepática aguda**Clinical Epidemiological Characterization of Acute Liver Failure**

*Vladimir Chapman Torres*¹, *Genny Domínguez Montero*²

1 Máster en Urgencias Médicas. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Instructor. Policlínica de San Andrés. Holguín.

2 Máster en Medicina Natural y Tradicional. Licenciada en Ciencias Farmacéuticas. Instructor. Hospital Municipal de Florida. Camagüey.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo transversal con el objetivo de caracterizar la insuficiencia hepática aguda en 58 pacientes ingresados en el Hospital Royal Victoria de Banjul, Gambia, en el periodo comprendido entre el 1ro de enero y el 31 de julio de 2009. Se empleó el porcentaje como medida de resumen de los datos, acompañado de estimaciones por intervalos del 95% de confianza. El sexo masculino representó el 70,7%, con predominio del grupo de edad entre los 15 y 34 años. Las infecciones prevalecieron en el 34,5% y dentro de ellas el virus de la hepatitis B; que fue también responsable de la mayoría de las encefalopatías hepáticas grado I-II y causa de insuficiencias hepáticas agudas en pacientes con enfermedad hepática previa. Predominaron complicaciones como la insuficiencia renal, la hipoglicemia y la diátesis hemorrágica.

Palabras clave: insuficiencia hepática aguda, alta mortalidad, encefalopatía hepática.

ABSTRACT

A cross- sectional and descriptive study was done aimed at characterizing the acute liver failure in 58 patients admitted at the Royal Victoria Teaching Hospital, The Gambia, from January 1st to July 31st. Percentage was applied to show the data, with 95% of confidence interval. 77.7% was represented by males, prevailing the age group between 15 and 34 years. Infections prevailed in 34. 5% of them, Hepatitis B viral infection was the first which caused the most of grade I-II hepatic encephalopathy and acute liver failure in patients with past medical history of previous liver disease. Renal failure, hypoglycemia and hemorrhagic diathesis were the main complications.

Key words: acute liver failure, high mortality, hepatic encephalopathy.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una de las situaciones clínicas más aciagas en la práctica médica profesional, debido a su elevada mortalidad a corto plazo ¹. El cuadro clínico se acompaña de ictericia, encefalopatía en grado variable, alteraciones importantes de la bioquímica hepática, demora de las ondas cerebrales y edema cerebral ². La etiología de la IHA tiene un comportamiento variable a nivel mundial; así, en los Estados Unidos y el Reino Unido la sobredosis de paracetamol es la causa más frecuente (35-70%), mientras que en el resto de los países de Europa es la hepatitis B ^{1,3}.

El diagnóstico precoz es de vital importancia para evitar complicaciones como: edema cerebral, falla renal, sepsis y colapso cardiopulmonar como resultado de la falla orgánica multisistémica. En la mayoría de los casos de falla hepática aguda, el tratamiento se orienta a tratar estas complicaciones; hasta llegar, dependiendo del grado de encefalopatía y otros parámetros, al transplante hepático, la única opción curativa para estos enfermos ⁴⁻⁶.

Para los pacientes que ingresan en el Hospital Royal Victoria de Banjul, con afecciones hepáticas crónicas, agudas y crónicas agudizadas, en ocasiones no se

establece un diagnóstico oportuno sobre todo de la insuficiencia hepática aguda, que a pesar de ser un síndrome poco frecuente, tiene una elevada mortalidad aún cuando se cuenta con toda la disponibilidad de recursos diagnósticos y terapéuticos (70 - 90%) ⁷.

En Gambia no existen estudios que permitan conocer las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes por lo cual se decidió realizar esta investigación, con el siguiente problema: ¿Cuáles son las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con insuficiencia hepática aguda ingresados en el Hospital Royal Victoria de Banjul?

Caracterizar la insuficiencia hepática aguda en los pacientes ingresados en el Hospital Royal Victoria de Banjul fue el objetivo general y como específicos: caracterizar a la población de estudio según edad, sexo y etnia; clasificar las características clínicas de los pacientes con IHA, según grado de encefalopatía hepática; describir los principales factores causales que conllevan a la insuficiencia hepática aguda en los pacientes asistidos; determinar los antecedentes de enfermedad hepática en el grupo de estudio e identificar las complicaciones más frecuentes en estos pacientes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal en un universo constituido por 58 pacientes, con el objetivo de caracterizar la insuficiencia hepática aguda (IHA) en el Hospital Royal Victoria de Banjul de Gambia, en pacientes que fueron ingresados en el periodo comprendido entre el 1ro de enero y el 31 de julio de 2009. La muestra de estudio coincidió con el universo.

Se examinaron diariamente los pacientes ingresados con diagnóstico inicial de IHA, de los pacientes ingresados por otras enfermedades hepáticas y se realizó el diagnóstico en las respectivas salas del hospital, así como, los pacientes con otro diagnóstico inicial que desarrollaron una IHA; los cuales fueron evaluados dentro de las primeras 24 h para confirmar el diagnóstico. Los datos se obtuvieron mediante el método de entrevista directa que involucró a los pacientes y a sus familiares.

Las variables consideradas en la investigación fueron las siguientes: edad, sexo, etnia, grado de encefalopatía hepática (según clasificación de West Haven) ⁸, factores causales, antecedentes de enfermedad hepática y complicaciones.

Para la obtención de los datos primarios se elaboró un modelo que recogió las variables de interés. Los datos recopilados se procesaron en forma computarizada, y se empleó el porcentaje como medida resumen. Los resultados se mostraron en tablas para facilitar su comprensión y análisis. Se acompañaron por estimaciones por intervalos del 95% de confianza.

Para los cálculos estadísticos se utilizó MedCalc.

Todos los procedimientos que se utilizaron en la investigación cumplieron las normas éticas establecidas para los estudios con seres humanos.

RESULTADOS

En la distribución de los pacientes con IHA según edad y sexo (tabla I) el grupo de edad más afectado correspondió a los pacientes entre 15 y 34 años con 37 casos (63,8%), y se presentó en menor porcentaje entre los 55 y 74 años con sólo 6 casos (10,3%). La edad promedio fue de 36 años con un rango de 15 a 73 años. La enfermedad predominó en el sexo masculino, 41 pacientes, el 70,7% del total estudiado.

Tabla I. Pacientes con IHA según edad y sexo

Edad (años)	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino			
	No.	% [*]	No.	% [*]	No.	% [*]
15-34	7	18,9	30	81,1	37	63,8
35-54	7	46,7	8	53,3	15	25,9
55-74	3	50,0	3	50,0	6	10,3
Total	17	29,3	41	70,7	58	100,00
Media±D.E.	41.6±17.0		33.6±13.3		35.9±14.8	
Min, Máx.	15, 73		18, 70		15, 73	

*Porcentaje calculado por el total de fila.

En la distribución de la muestra según etnia se encontró el mayor porcentaje de pacientes con IHA en la tribu Mandinga con 25 casos (43,1%), mientras que la etnia Manjago estuvo representada con 1 solo paciente para el 1,7%.

En la gradación de la encefalopatía hepática, el 39,7% de los pacientes (23 casos) desarrollaron encefalopatía hepática grado I, mientras que sólo 4 pacientes, que representan el 6,9%, presentaron una encefalopatía hepática grado 0.

La causa principal fueron las infecciones, con 20 pacientes (tabla II), que representa el 34,5% del total estudiado, seguido de los fármacos con 19 pacientes lo que constituye el 32,8%. En el 22,4% (13 pacientes) no se encontró la causa de la IHA y en sólo 6 pacientes (10,3%) se encontraron otras causas de IHA a las definidas en nuestro estudio.

Tabla II. Pacientes con IHA según factores causales

Factores causales	No.	%
Infecciones	20	34,5
Fármacos	19	32,8
Otros	6	10,3
Desconocidos	13	22,4
Total	58	100,00

De las infecciones registradas (tabla II), la hepatitis B fue la más común con 7 casos para el 35,0%. De los fármacos representados, el paracetamol estuvo presente como factor causal en 16 pacientes lo que representa el 84,2% del total de causas farmacológicas.

Los factores causales del grado de encefalopatía hepática (tabla III) evidenció que de los pacientes cuyo factor causal de la IHA obedeció a fármacos, el 63,2% (12 pacientes) desarrollaron una encefalopatía hepática grado III o IV. Las infecciones, por su parte, desarrollaron una encefalopatía hepática grado I o II en el 70,0% (14 casos) de los pacientes. Dentro del grado de encefalopatía I-II, fueron precisamente las infecciones las que ocuparon el primer lugar con 14 casos.

Tabla III. Pacientes con IHA según grado de encefalopatía y factores causales

Grado	Factores causales								Total	
	Fármacos		Infecciones		Otros		Desconocidos			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
0	0	0,0	3	15,0	1	14,3	0	0,0	4	6,9
I-II	7	36,8	14	70,0	5	71,4	10	83,3	36	62,1
III-IV	12	63,2	3	15,0	1	14,3	2	16,7	18	31,0
Total	19	100,0	20	100,0	7	100,0	12	100,0	58	100,0

En el 74,1% de los pacientes no existió antecedentes de enfermedad hepática y por tanto en sólo el 25,9% se pudo encontrar algún antecedente; y en aquellos con antecedentes de enfermedad hepática, en el 46,7% (7 casos) las infecciones fueron la causa de la IHA, mientras que en dos pacientes (13,3%) la causa se le atribuyó al uso de fármacos (tabla IV).

Tabla IV. Pacientes con IHA según antecedentes de enfermedad hepática y factores causales

Factores causales	Antecedentes de enfermedad hepática				Total	
	Presentes		Ausentes			
	No.	%	No.	%	No.	%
Infecciones	7	46,7	13	30,2	20	34,5
Fármacos	2	13,3	17	39,5	19	32,7
Otros	3	20,0	4	9,3	7	12,1
Desconocidos	3	20,0	9	20,9	12	20,7
Total	15	100,0	43	100,0	58	100,0

Por otra parte, en aquellos pacientes en los que no hubo antecedentes de enfermedad hepática, en el 39,5% de ellos (17 pacientes) los fármacos fueron responsables de la IHA, y en sólo 4 pacientes (9,3%) se encontraron otras causas responsables de dicha entidad.

El análisis de las complicaciones más frecuentes de los pacientes con IHA indicó que la insuficiencia renal fue la más frecuente (tabla V).

Tabla V. Pacientes con IHA según complicaciones

Complicaciones	No. de pacientes	% n=58
Insuficiencia renal aguda	17	29.3
Hipoglicemia	15	26.9
Diátesis hemorrágica	14	24.1
Edema cerebral	8	13.8
Contracción del volumen extracelular	5	8.6
Infecciones	5	8.6
Distrés respiratorio	3	5.2
Otras	2	3.5

Esta se presentó en 17 casos (29,3%), seguido de la hipoglicemia y la diátesis hemorrágica con 15 y 14 pacientes, que representaron el 26,9 y 24,1%, respectivamente. Otras complicaciones se presentaron en menor cuantía con dos pacientes para el 3,5%.

DISCUSIÓN

No existen estudios publicados que caractericen la insuficiencia hepática aguda (IHA) en Gambia, ni en la región tampoco; y a pesar que está descrito en la literatura que es una entidad poco frecuente ^{4,9-11}, su incidencia y etiología varía notablemente a lo largo de todo el mundo; no obstante, sí queda claro que cursa con una elevada mortalidad, no sólo en los países con pocos recursos de tratamiento como el nuestro, sino también, en países con los más sofisticados medios diagnósticos y terapéuticos.

La IHA suele aparecer fundamentalmente en edades jóvenes, entre los 30 y 40 años de vida ^{1,11}. Sin embargo, otros autores describen su aparición en edades más tardías ^{4,12}; por ejemplo, Carla Bustíos en su trabajo, titulado *Factores pronósticos en insuficiencia hepática aguda*, encontró un promedio de edad de 63 años y un rango de 30 a 81.

En nuestro estudio, predominaron los pacientes jóvenes, en la literatura revisada no aparece una explicación sobre porqué es más frecuente en la población joven, salvo en condiciones bien conocidas como la enfermedad de Wilson ^{10,13}, además de la sobredosis por paracetamol y las infecciones por los virus hepatotropos A, B, C, D y

E entre estos, aquellos de transmisión sexual como el virus de la hepatitis B que se observa mayoritariamente en pacientes jóvenes sexualmente activos.

En la presente investigación la desproporción encontrada en cuanto a los pacientes de la tribu Mandinga con el resto de las tribus se debe a que es esta, precisamente, la tribu que más predomina en el país según reportes de la FAO y la ONU, donde se aprecia que el mayor grupo étnico es el Mandinga, que representa el 42% de la población ¹⁴.

La encefalopatía hepática es una constante en la insuficiencia hepática. Ostapowicz y colaboradores hallaron que el 52% de los pacientes, al momento de ingreso, presentaban un grado de encefalopatía I o II, mientras que el 48% presentaron una encefalopatía grado III o IV ¹¹. Carla Bustíos y colaboradores encontraron que el 80% de los pacientes desarrollaron una encefalopatía hepática grado I y sólo el 20% grado III ⁴.

En esta investigación el grado de encefalopatía en el momento del diagnóstico coincide con los hallados por otros autores donde la encefalopatía grado I-II predomina entre los pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda ^{4,15}. Al relacionar el grado de encefalopatía y los factores causales, se encontró que en los pacientes cuyo agente causal fue un fármaco, y entre ellos el paracetamol, estos desarrollaron una encefalopatía hepática grado III-IV; mientras que aquellos pacientes que presentaron causa etiológica infecciosa desarrollaron en su mayoría un grado de encefalopatía I-II. En la literatura revisada no se hallaron estudios que revelaran la asociación entre estas variables, excepto Carlos Gómez Carrascal en su artículo titulado *Falla hepática fulminante* en el que se informa sobre una alta incidencia de infecciones en los pacientes con insuficiencia hepática fulminante y encefalopatía grado II ¹⁶, un hecho que coincide con los resultados de la presente investigación.

La etiología de la IHA depende del contexto epidemiológico y varía considerablemente de un país a otro ^{2,9,11}. En este estudio no se encontró diferencia importante entre las causas infecciosas y las inducidas por drogas; sin embargo, la primera causa de IHA fueron las infecciones y dentro de ellas las ocasionadas por el virus de la hepatitis B.

En Gambia se conoce que la hepatitis B es endémica y se estima que su prevalencia sigue siendo muy alta dentro de la población ^(17, 18) sobre todo porque la vacuna contra la hepatitis B fue introducida en el programa de vacunación infantil en 1990

⁽¹⁸⁾, lo que hace que las personas mayores de 19 años de edad no estén inmunizados en la actualidad, y sigan expuestos al riesgo de ser infectados. Estudios realizados en el Centro de investigaciones médicas en Gambia, año 2004, concluyeron que la eficacia de la vacuna contra la infección por el virus de la hepatitis B, en la infancia, en un país endémico como lo es este, ha declinado con el paso del tiempo en estos 14 años, aunque resaltan que la eficacia contra la infección crónica sigue siendo alta ^{18,19}; no obstante, la prevalencia de los portadores crónicos se estima entre un 15-20% en la población ^{17, 20}.

La segunda causa atribuible a la IHA que con más frecuencia se presentó en esta investigación fue el uso de fármacos y dentro de este grupo, precisamente el paracetamol. Es un hecho conocido que la ocurrencia de daño hepático por paracetamol es dosis dependiente, siendo la dosis de riesgo de 7.5 g en adultos y 150 mg/kg en niños; sin embargo, la toxicidad es más alta en sujetos con abuso crónico de alcohol, ayuno y en aquellos tratados con medicamentos inductores del sistema del citocromo P450 en quienes una dosis baja y continuada del fármaco puede inducir la IHA ^{2,21,22}. En Gambia es uno de los más usados y factores como el ayuno y el uso concomitante de otros medicamentos inductores del citocromo P450, hacen que su toxicidad se haga más evidente incluso a dosis terapéuticas.

Diversos estudios muestran que aquellos pacientes con daño hepático previo son más vulnerables a las infecciones y a su vez a desarrollar complicaciones como la tratada en esta investigación, esto se debe a que en estos pacientes existen alteraciones en las células de Kupffer, así como reducción de factores como la fibronectina, opsoninas y quimiotácticos, entre los que se incluyen los componentes del sistema de complemento, también existe disminución de la opsonización, disfunción de neutrófilos y linfocitos T Killer; afectaciones que se hacen más evidentes durante la implementación de un daño hepático más severo en una fase de agudización o reactivación como ocurre en la IHA ^{16, 22}.

Entre las principales complicaciones que describen la mayoría de los autores están las alteraciones metabólicas, coagulopatía, edema cerebral, falla renal e infección ^{2,21}. La alteración metabólica que con más frecuencia se observa es la hipoglucemia la cual ocurre en el 40% de los casos y esta puede ser persistente e incontrolable, llegando incluso a causar muerte súbita en estos pacientes ^{9,16}.

La coagulopatía es una alteración patognomónica en estos enfermos y se manifiesta principalmente con sangrado digestivo²², así como manifestaciones hemorrágicas

a nivel de las mucosas y el encéfalo que pueden llevar al paciente a presentar hasta hemorragias masivas que den al traste con la vida a pesar de las mejores medidas terapéuticas ¹⁶.

Los signos clásicos de infección (fiebre y leucocitosis) están ausentes hasta en el 30% de los pacientes por lo que se requiere un alto índice de sospecha para su diagnóstico y tratamiento, pudiéndose inferir el diagnóstico clínicamente, por el empeoramiento de la encefalopatía o la falla renal ^{2,9}.

En la presente investigación se halló que las complicaciones más frecuentes fueron la insuficiencia renal aguda, la hipoglicemia y la diátesis hemorrágica. Estas coinciden con las causas más frecuentes reportadas; además, por otros autores ^{2,21}

CONCLUSIONES

- La insuficiencia hepática aguda se presentó con más frecuencia en jóvenes del sexo masculino y del grupo étnico Mandinga.
- La encefalopatía hepática grado I predominó.
- Las infecciones fueron el factor causal predominante y dentro de ellas la infección por el virus de la hepatitis B.
- Las infecciones como factor causal de la IHA desarrollaron, en su mayoría, una encefalopatía hepática grado I-II.
- En la mayoría de los pacientes no se encontró antecedentes de enfermedad hepática previa y en aquellos con antecedentes de enfermedad hepática previa, las infecciones fueron el principal factor causal que desencadenó la IHA.
- Las complicaciones más frecuentes fueron la insuficiencia renal, la hipoglicemia y la diátesis hemorrágica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Gavilán Carrasco JC, Bermúdez Recio FJ. Manejo del fallo hepático fulminante. [citado 20 abr 2009]. Disponible en:

<http://www.medynet.com/usuarios/jraguilar/Manual%20de%20urgencias%20y%20Emergencias/fallohepf.pdf>

- 2 Soza Ried A, Arrese Jiménez M. Insuficiencia hepática aguda. Santiago de Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile. Facultad de Medicina. Programa de Medicina Intensiva. [citado 17 mar 2009]. Disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/MedicinaIntensiva/Insuficiencia.html>
- 3 Bustíos C, Román R, Dávalos M. Factores pronósticos en insuficiencia hepática aguda. Rev Gastroenterol Perú. 2007 [citado 27 may 2009]; 27(1):25-30. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S1022-51292007000100004&script=sci_arttext
- 4 Blazquez Romero M, Piñar Moreno AL, Guzmán Valencia T. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. [citado 17 mar 2009]. Disponible en: <http://tratado.uninet.edu/c0305i.html>
- 5 Insuficiencia hepática aguda. Internet Medical Publishing. 2009. [citado 15 sept 2009]. Disponible en: <http://knol.google.com/k/insuficiencia-hep%C3%A1tica-aguda#>
- 6 Bautista R, Pozo L, Bravo Rodríguez F, Sánchez Tembleque MD, Martos B, Sancho R. Fallo hepático agudo en un hospital con programa de trasplante hepático. Gastroenterol Hepatol. 2005 [citado 10 ago 2009]; (4):211-4. Disponible en: <http://www.infodoctor.org:8080/uid=15811261>
- 7 López González JI. Fallo hepático agudo fulminante. 2000. [citado 25 mar 2009]. Disponible en: <http://www.cursosdeurgencias.es/urgencias/digestiv/inheag.pdf>
- 8 Anil K. Rustgi, K. Rajender R. Los requisitos en gastroenterología, tracto hepatobiliar y páncreas. Madrid: Elsevier; 2005. p.778. [citado 20 ago 2009]. Disponible en: http://books.google.gm/books?id=jqfVgbmiUs8C&pg=RA2-PA775&lpg=RA2-PA775&dq=insuficiencia+hepatica+aguda+epidemiolog%C3%ADa&source=bl&ots=U7t-lree4_&sig=fv1w-TJYlXdVTYeKvtqWNhxHpMs&hl=en&ei=e8xNStvzM9DLjAfEnqHCBQ&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=1
- 9 Falla hepática aguda. [citado 28 sept 2009]. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual1/pdf/librovirtual1_39.pdf

- 10 Acute Liver Failure. [citado 10 May 2009]. Disponible en:
<http://knol.google.com/k/tim-davern/acute-liver-failure/4ptrsx4j4vcq/3#>
- 11 G Ostapowicz, RJ Fontana, FV Schiødt, A Larson, TJ Davern, SHB Han, et al. Results of a Prospective Study of Acute Liver Failure at 17 Tertiary Care Centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002; 137(12): 947-954. [citado 12 jul 2009]. Disponible en: <http://www.annals.org/cgi/content/full/137/12/947>
- 12 Quera PR, Poniachik Teller J, Alegría QS, Lui Gil A, Mancilla AC, Montero CM, et al. Características clínicas y factores pronósticos en la insuficiencia hepática fulminante en adultos y niños. *Gastroenterol. Latinoam.* 2002 [citado 10 abr 2009]; 13(2):97-106. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=317469&indexSearch=ID>
- 13 Programa anual 2001-2002 de formación continuada acreditada para médicos de atención primaria. Cirrosis hepática. Insuficiencia hepática aguda grave (IHAG). [citado 15 may 2009]. Disponible en:
<http://www.medynet.com/elmedico/aula2001/tema6/cirrosis7.htm>
- 14 Wikipedia. The Free Encyclopedia. Demographics of The Gambia. [citado 17 oct 2009]. Disponible en:
http://en.wikipedia.org/wiki/Demographics_of_The_Gambia
- 15 Lee WM. Acetaminophen-Related Acute Liver Failure in the United States. *Hepatol Res.* 2008 [citado 22 oct 2009];38(s1The 6 Japan Society of Hepatology Single Topic Conference: Liver Failure: Recent Progress and Pathogenesis to Management. 28-29 September 2007, Iwate, Japan):S3-S8. Disponible en: <http://www.stevensjohnsonsyndrome.org/Acetaminophen-related-acute-liver-failure.htm>
- 16 Gómez Carrascal C. Falla hepática fulminante. *Rev Gastroenterol.* 2002 [citado 23 sept 2009]; 16(4). Disponible en:
<http://www.encolombia.com/medicina/gastroenterologia/gastro16402actualizacion.htm>
- 17 Ibi Mboto C, Davies Russell A, Fielder M, Jewell A P. Hepatocellular Carcinoma in The Gambia and the Role of Hepatitis B and Hepatitis C. *Int Semin Surg Oncol.* 2005; 2: 20. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1262750/>

- 18 Viviani S, Carrieri P, Bah E, Hall A J, Kirk G D, Mendy M, et al. 20 Years into the Gambia Hepatitis Intervention Study: Assessment of Initial Hypotheses and prospects for evaluation of Protective Effectiveness against Liver Cancer. 2008. [citado 2 nov 2009]. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/17/11/3216.full>
- 19 Whittle H, Jaffar S, Wansbrough M, Mendy M, Dumpis U, Collinson A, et al. Observational Study of Vaccine Efficacy 14 Years after Trial of Hepatitis B Vaccination in Gambian children. BMJ. 2002 [citado 3 nov 2009]; 325(7364): 569. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC124550/>
- 20 Kirk G D, Lesi O A, Mendy M, Sam O, Goedert J J, Hainaut P, et al. Infection with Hepatitis B and C and the Risk of Hepatocellular Carcinoma in West Africa. 2003. [citado 26 oct 2009]. Disponible en: <http://www3.interscience.wiley.com/journal/106599415/abstract?CRETRY=1&SRETRY=0>
- 21 Soza Ried A. La insuficiencia hepática aguda. 2003. [citado 23 jul 2009]. Disponible en: http://www.socgastro.cl/imagenes/diag_sep/insuf_hepaaguda.pdf
- 22 Sass DA, Shakil AO. Insuficiencia hepática fulminante. Gastroenterol Clin North America. 2003 [citado 10 ago 2008]; 32:1195-211. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/gastroweb236.htm>

Correspondencia

Dr. Vladimir Chapman Torres Correo electrónico: vlady77@cristal.hlg.sld.cu