

## La pentoxifilina en la hepatitis fulminante: Reporte de dos casos

Miguel Ángel Jiménez-Luévano<sup>1</sup>, Soledad Cortés-Nuño<sup>2</sup>, Araceli Noemí Rocha-López<sup>2</sup>, María Trinidad Gabriela Cervantes-Rodríguez<sup>3</sup>, Alejandro Bravo-Cuéllar<sup>4</sup>, Ramón Franco-Topete<sup>2</sup>, Carlos Guillermo Abascal-Medina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Clínica de Hígado del Hospital Regional "Valentín Gómez Farías" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). <sup>2</sup> Nuevo Hospital Civil de Guadalajara "Juan I. Menchaca". <sup>3</sup> Secretaría de Salud y Asistencia. <sup>4</sup> CUALTOS, CUCS, Universidad de Guadalajara, Jalisco, México

### RESUMEN

**Introducción.** La hepatitis fulminante es causada principalmente por virus o agentes químicos. Su pronóstico generalmente es fatal, alcanzando entre 70 y 90 % de mortalidad. Se conoce que en esta patología juegan un papel importante el estrés oxidativo y las citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  e IL-6), factores que contribuyen al mal pronóstico de la enfermedad. Por otra parte, la pentoxifilina, aparte de sus efectos hemorreológicos, presenta actividad antioxidante y es un potente inhibidor de la secreción de las citoquinas proinflamatorias.

**Casos Clínicos.** Tomando en cuenta los criterios de diagnóstico y severidad del British King's College, se reportan dos casos pediátricos con diagnóstico de hepatitis fulminante subaguda, causada por virus de la hepatitis A. Ambos casos fueron sometidos a tratamiento médico, con medidas anti-amonio con L-ornitato-L-aspartato 1.5 g por sonda nasogástrica, vitamina K 2 mg/12 hr iv, manitol 0.4 mg/Kg de peso/12 hr iv, difenilhidantoinato de sodio 3 mg/Kg de peso cada 8 hr iv, omeprazol 10 mg/2 hr iv, metronidazol 210 mg, plasma fresco, soluciones parenterales con glucosa al 10%, oxígeno tres litros por minuto y dieta hipercalórica a base de fibra de origen vegetal por sonda nasogástrica. Se añadió pentoxifilina a dosis de 70 mg iv/8 h.

Ambos casos respondieron favorablemente después de 15 días de tratamiento y se les dio de alta sin complicaciones.

**Comentarios.** Este reporte no es concluyente; sin embargo, anima a probar en un futuro estudio la posible utilidad de la pentoxifilina para el tratamiento de la hepatitis fulminante.

**Palabras clave:** Hepatitis fulminante, virus hepatitis A, pentoxifilina

### ABSTRACT

#### **Pentoxifylline in the fulminant hepatitis: Report of two cases**

**Introduction.** Acute Hepatitis as a clinical entity caused mainly by viruses or chemical agents. Its prognostic is generally fatal, reaching up to 70-90% mortality. It is well known that in this pathology, the oxidative stress and proinflammatory cytokines (TNF  $\alpha$ , IL-1 and IL-6) are very important factors that contribute to the negative prognostic of the disease. On the other hand, besides the haemorrhological effects of pentoxifyllin, it also shows anti-oxidant activity and is a strong inhibitor of the proinflammatory cytokines secretion. This paper reports two paediatric cases of subacute hepatitis, caused by the hepatitis virus type A.

**Solicitud de sobretiros:** Dr. Miguel Ángel Jiménez-Luévano, Aurelio Ortega No. 1159 casa 9, Col. Seattle, Zapopan, Jalisco, México.  
E-mail: jmjzuev@hotmail.com

**Recibido:** el 11 de marzo de 2009. **Aceptado para publicación:** el 1 de abril de 2009

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb092015.pdf>

**Clinic Cases.** Hepatitis virus A, diagnosed according to the criteria of the British King's College. Both cases were submitted for medical treatment with anti-ammonium measures with 1.5 gr of Ornitate-L-L-Aspartate by nasogastric tube, vitamin K 2 mg/12 h iv, mannitol 0.4 mg/kg/12 h iv sodium diphenylhydantoinate 3 mg/kg/8 h iv omeprazole 10 mg/12 h iv, metronidazole 210 mg, fresh plasma, parenteral solutions with glucose at 10%, O<sub>2</sub> 3 litres/minute and hypercaloric diet based on vegetal fiber by nasogastric tube.

Based on the foregoing, pentoxifyllin was added at of 70 mg iv/8 h. Both cases responded successfully to that and after 15 days of treatment, the patients were sent home safely.

**Commentaries:** Although this report is not definitive, results show the potential of pentoxifyllin to encourage its use in a future study for the treatment of acute hepatitis.

**Key words:** acute hepatitis, Hepatitis A virus, pentoxifyllin

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis fulminante es la expresión máxima de daño hepático agudo; se acompaña de encefalopatía, edema cerebral y, en un gran número de casos, de falla múltiple orgánica y muerte (1).

Esta entidad también se caracteriza por tener una etiología diversa y por afectar a cualquier grupo de edad, nivel socioeconómico y región geográfica (2). En cuanto a su incidencia, en Estados Unidos se estiman 2,000 nuevos casos por año (3), con una mortalidad de 70% a 90% (4). En México no se cuenta con estadísticas precisas al respecto; sin embargo, en el Hospital Central Militar de la ciudad de México se reportan 11 casos en un periodo de 10 años (1986-1995), con una mortalidad de 70%, casuística que está de acuerdo con la de otros hospitales (5); por lo que se puede suponer una tasa de mortalidad muy alta, como lo demuestran los reportes de la mayor parte de los casos documentados.

Asimismo, estudios multicéntricos han revelado que las principales causas de hepatitis fulminante son: a) origen viral 2-32% (virus hepatotrópicos como A, B, C, D, E, citomegalovirus, herpes simple, varicela Zoster, Epstein-Barr) (6-9); b) origen biológico, por toxinas provenientes de *Amanita phalloides* y *B. cereus* (10); c) origen medicamentoso, por sobredosis o iatrogénico; entre los medicamentos más documentados están halotano, analgésicos, sulfas, quinolonas, estatinas, antihipertensivos, antifímicos, antimicrobianos, antirretrovirales (11); d) origen diverso, como sepsis, neoplasias, eclampsia, problemas circulatorios, hígado graso, trastornos metabólicos, enfermedades autoinmunes (12) y otras que no se han podido definir con exactitud hasta en 25% de los casos.

Es importante remarcar que las causas de la hepatitis fulminante no muestran la misma incidencia. Así, en Estados Unidos la causa más frecuente es el virus de la hepatitis C (VHC) (13), mientras que en México algunos autores sospechan del virus de la hepatitis A (VHA), en Asia del VHC y en África, predominantemente en mujeres embarazadas, el agente causal es el virus de la hepatitis E (VHE) (14). En cambio, en Europa predominan las medicamentosas y el fármaco más frecuentemente responsable de la hepatitis fulminante es el paracetamol (15).

Clínicamente, la hepatitis fulminante se diagnostica por la presencia de ictericia, daño hepático y encefalopatía. De acuerdo con el tiempo de evolución, la hepatitis fulminante se puede clasificar en hiperaguda (<8 días), aguda (9-28 días) y subaguda (>28 días); esta última es la de peor pronóstico (16-17).

Por otra parte, durante la hepatitis fulminante se ha observado que, como consecuencia del proceso inflamatorio que sufre el hígado, se generan de manera muy importante especies reactivas, como las del oxígeno y las derivadas del nitrógeno, ocasionando daño celular a través del estrés oxidativo (18). También cabe remarcar que se liberan citoquinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  (19).

## Hepatitis fulminante y pentoxifilina

La pentoxifilina (PTX) (1,5-oxohexyl-3,7-dimetil-xantina) es un derivado de las metilxantinas, con reconocidas propiedades hemorreológicas, que de manera reciente ha sido descrita como un excelente antioxidante, con acción directa sobre las especies reactivas de oxígeno y, de manera indirecta, al inhibir la óxido nítrico sintetasa (20-21). De hecho, esta xantina ya ha sido empleada en la clínica para inhibir el daño hepático en situaciones donde es conocida la existencia de estrés oxidativo, como el ocasionado por el alcohol, por medicamentos como paracetamol o químicos como tetracloruro de carbono, y en la endotoxemia séptica (22).

Desde el punto de vista molecular, la PTX muestra otros efectos interesantes, ya que a nivel celular impide la fosforilación del complejo I $\kappa$ B y, por tanto, el factor de transcripción NF- $\kappa$ B no pueda llegar al núcleo y no se activan genes que codifican las citoquinas proinflamatorias, como IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , que pueden agravar el cuadro (23-24).

Dado que la hepatitis fulminante se caracteriza por alta mortalidad y por la participación de factores como el estrés oxidativo y la liberación de citoquinas proinflamatorias, que pueden coadyuvar al proceso hepático inflamatorio agudo, incrementar el daño hepático y la muerte celular (25), pensamos que las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias de la PTX podrían ser de alguna utilidad en este pedecimiento.

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

En este reporte se presentan dos casos de pacientes pediátricos con diagnóstico de hepatitis fulminante, en cuyos tratamientos se agregó PTX (**Cuadro 1**), atendidos en el Servicio de Pediatría del Hospital Regional General "Valentín Gómez Farías" del ISSSTE, en Zapopan, Jalisco.

El diagnóstico y la intensidad de la patología fueron elaborados de acuerdo con los criterios del British King's College (**Cuadro 2**) (3).

#### Caso 1

Escolar femenina de 6 años de edad, originaria de la zona metropolitana de Guadalajara, que acude al Servicio de Urgencias Pediátricas por presentar, desde un mes antes, un cuadro de hepatitis caracterizado por ictericia marcada. Presentó hematemesis 24 hr antes de su ingreso, en 3 ó 4 ocasiones. A la exploración física, se encuentra somnolienta, irritable, confusa, con cambios de conducta, responde sólo a estímulos dolorosos, hay hepatomegalia ligera, hepatalgia y Babinski bilateral positivo.

Se clasifica en ese momento con 10 en la escala de Glasgow y se diagnostica hepatitis fulminante. La electroencefalografía reportó encefalopatía aguda; la tomografía axial computarizada descubrió datos de edema cerebral leve. El estudio del líquido cefalorraquídeo resultó sin datos de importancia. Sin embargo, presentó hiperamonemia de 85  $\mu$ mol/L (rango normal de

**Cuadro 1**  
Características clínicas de dos casos de hepatitis fulminante en el Hospital Regional "Valentín Gómez Farías" del ISSSTE

	Signos y síntomas			
	Caso 1		Caso 2	
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
<b>Ictericia</b>	positivo	positivo	positivo	-
<b>Hepatomegalia</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Hepatalgia</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Circulación colateral</b>	positivo	-	positivo	-

**Cuadro 2**  
**Estado neurológico**

	Caso 1		Caso 2	
	Ingreso	Egreso	Ingreso	Egreso
<b>Estupor</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Irritabilidad</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Respuesta sólo a estímulo doloroso</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Convulsiones</b>	-	-	positivo	-
<b>Babinski bilateral</b>	positivo	-	positivo	-
<b>Glasgow</b>	12	15	10	15
<b>Fiebre</b>	-	-	positivo	-
<b>Días en UCI</b>	17		15	

**Laboratorio clínico**

<b>Bilirrubinas totales</b>	27.4	8.6	4.3	0.6
<b>AST (mg/dl)</b>	1734	163	22.12	46
<b>ALT (mg/dl)</b>	354	50	33.01	28
<b>FA (mg/dl)</b>	300	160	195	210
<b>DHL (mg/dl)</b>	409	270	1024	200
<b>Amonio (µmol/l)</b>	68	ND	85	ND
<b>IgM anti-VHA</b>	+	ND	+	ND

AST= Aspartatoaminotransferasa, ALT= Alaninoaminotransferasa, FA= Fosfatasa alcalina, DHL= Deshidrogenasa láctica, IgM anti-VHA= Anticuerpo tipo M antiviral de la hepatitis A (prueba cualitativa), ND= No determinada

6.1 a 35 µmol/L). Desde su ingreso, se inicia manejo con medidas anti-amonio con L-ornitato-L-aspartato 1.5 g por sonda nasogástrica, vitamina K 2 mg/12 horas iv, manitol 0.4 mg/Kg de peso/12 horas iv, difenilhidantoinato de sodio 3 mg/Kg de peso/8 horas iv, omeprazol 10 mg/12 hr iv, PTX 70 mg/8 horas iv, metronidazol 210 mg/8 horas iv, plasma fresco, soluciones parenterales con glucosa al 10%, O<sub>2</sub> suplementario a razón de tres litros por minuto y dieta hipercalórica a base de fibra de origen vegetal. Permanece en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de Pediatría durante quince días, evolucionando favorablemente, disminuyendo y desapareciendo las manifestaciones clínicas de edema cerebral; por lo que es transferida al Servicio de Pediatría, con

el mismo esquema de tratamiento y prácticamente asintomática, tolerando la vía oral. Egresó del hospital una semana después, sin secuelas, y se continúa con L-ornitato-L-aspartato 1.5 g/12 horas vía oral y PTX en dosis de 100 mg/12 horas vía oral, durante un mes (**Cuadros 1 y 3**).

### **Caso 2**

Escolar masculino de 6 años de edad, originario de la zona metropolitana de Guadalajara, que acude al Servicio de Urgencias Pediátricas del mismo hospital por presentar ictericia de un mes de evolución, que se acompaña una semana previa a su ingreso de epistaxis en 3 ocasiones, con equimosis múltiples en toda la economía corporal, así como hepatalgia y hepatomegalia. Se presentan

## Hepatitis fulminante y pentoxifilina

**Cuadro 3**  
**Criterios de mal pronóstico de la hepatitis fulminante**  
**en dos casos del Hospital Regional "V.G.F.", de**  
**acuerdo con el British King's College**

Marcador	Caso 1	Caso 2
Días de evolución •	30	35
Encefalopatía	positivo	positivo
Icteria	positivo	positivo
Edema cerebral*	positivo	positivo
Tiempo de sangrado prolongado	positivo	positivo

\*Datos corroborados con el apoyo de Tomografía Axial Computarizada (TAC) y Electroencefalografía  
 • Subaguda

datos de sopor 24 horas posteriores a su ingreso, somnolencia y confusión, por lo que ingresa directamente a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Se encontró, a la exploración física, mal estado general, ictericia generalizada, distensión abdominal, circulación colateral y equimosis abdominales, desviación de la mirada hacia la izquierda y signo de Babinski positivo bilateral, clasificándose neurológicamente con Glasgow de 12, respuesta sólo a estímulos dolorosos (**Cuadro 2**).

Presentó importante elevación de las transaminasas. La tomografía axial computarizada de cráneo reveló datos de edema cerebral y el electroencefalograma datos de encefalopatía aguda (**Cuadro 3**). Permanece en la UCI durante 17 días. Su manejo fue prácticamente similar al paciente anterior, medidas antiamonio con L-ornitato-L-aspartato 1.5 g por sonda nasogástrica, vitamina K 2 mg/12 hr iv, manitol 0.4 mg/kg de peso/12 horas iv, difenilhidantoinato de sodio 3 mg/kg de peso cada 8 horas iv, omeprazol 10 mg/2 horas iv, PTX 70 mg/8 horas iv, metronidazol 210 mg/8 horas iv, plasma fresco, soluciones parenterales con glucosa al 10%, O<sub>2</sub> a razón de 3 Lt/minuto y dieta hipocalórica a base de fibra de origen vegetal por sonda nasogástrica. En este caso se añade luctuosa

10 mg/12 hr vía oral. Diecisiete días después, se traslada de la UCI al Servicio de Pediatría con el mismo manejo, pero consciente y sin datos de encefalopatía, tolerando la vía oral. Diez días después egresa del hospital sin secuelas, con el mismo manejo ambulatorio del caso anterior, L-ornitato-L-aspartato 1.5 g/12 horas vía oral y PTX 100 mg/12 horas vía oral, durante un mes.

### DISCUSIÓN

La hepatitis fulminante, como su nombre lo indica, sí es una patología severa, con 70%-90% de mortalidad.

En este reporte se alude a 2 casos que cumplen con la totalidad de los criterios para diagnóstico de falla hepática fulminante subaguda (26), y su severidad se clasifica de acuerdo con la clasificación del British King's College (3).

Si bien es cierto que uno de los parámetros más importantes es la concentración de bilirrubinas, también es importante señalar que hubo marcada diferencia entre los dos pacientes. La diferencia de ictericia fue probablemente debida a que el primer paciente presentó una respuesta inflamatoria y colestásica más severa que el otro; sin embargo, ambos presentaron encefalopatía grado III-IV y edema cerebral de manera similar. Además, el conjunto de datos clínicos y de laboratorio sugieren cuadros severos en ambos casos.

Como se puede observar, los pacientes respondieron bien al tratamiento; de hecho, los dos fueron dados de alta asintomáticos, con alteraciones mínimas en las pruebas de laboratorio clínico, y en un periodo relativamente más corto que lo reportado (24).

La utilización de PTX se basó en sus conocidas propiedades antioxidantes y antiinflamatorias (27-29); así, de acuerdo con lo reportado en la literatura, existe la amplia posibilidad que, en estos casos, la PTX indujo los mismos efectos antiinflamatorios y antioxidantes ya descritos.

Asimismo, cabe hacer mención que, aunque sólo se trata de dos casos, los resultados son alentadores; ya que ambos niños sobrevivieron,

**Jiménez-Luévano et al.**

tuvieron una estancia hospitalaria corta en relación con lo reportado (24) y no se evidenciaron efectos colaterales de la PTX.

En suma, este reporte no es concluyente a pesar de que son bien conocidos los fundamentos del potencial antioxidante y antiinflamatorio de la pentoxifilina; sin embargo, basados en la evolución satisfactoria y la excelente tolerancia a la pentoxifilina observada en estos pacientes, estimamos que lo anterior es alentador para realizar un estudio con una casuística más importante, que permita determinar la verdadera utilidad de la PTX en esta entidad patológica de pronóstico poco favorable.

#### REFERENCIAS

1. **Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, et al.** Clinical features of fulminant hepatic failure in a tertiary hospital with a liver transplant center in Korea. *Korean J Hepatol* 2006; 12:82-92.
2. **Alegre F, Moreno D, Quiroga J.** Infección Aguda por el VHB. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27:17-25.
3. **Emmet BK.** Insuficiencia hepática aguda. *Rev Gastroenterol Mex* 2005; 70:56-62.
4. **Infante-Velázquez M.** Insuficiencia hepática aguda. *Rev Cubana Med Milit Cuba* 2001; 30:63-70.
5. **Hernández-Téllez IE, Ibarra-Hirales E; Villatoro-Cruz A; López-Morales OO; Frías-Salcedo JA.** Hepatitis Fulminante. Evolución, tratamiento, pronóstico y mortalidad. *Rev Sanid Milit Mex* 1995; 49:63-66.
6. **Ruiz-Moreno M, Leal OA, Millán JA.** Hepatitis Víricas; Apuntes del XXIX Congreso Nacional Ordinario de Pediatría de la A.E.P. Servicio de Pediatría, Fundación Jiménez Díaz 2000, Madrid, España.
7. **Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Ghironzi G, et al.** Fulminant Hepatitis associated with Hepatitis A Virus superinfection in patients with chronic Hepatitis C. *New Engl J Med* 1998; 338:286-90.
8. **Hernández-Estrada S, Aguilar DC, Lizardi CJ.** Hepatitis por virus Epstein-Barr: Reporte de un caso. *Med Sur* 2005; 12:177-9.
9. **Halabe CJ, Angulo VF.** Hepatitis viral. *Rev Fac Med (Mex)* 2000; 43:90-100.
10. **Jiménez-Escobar I, Flores-Nava G, Vázquez-Zavala G, Alba-Palacios RA, Lavallo-Villalobos A.** Hepatopatía por ingestión de hongos silvestres. Presentación de dos casos. *Rev Mex Pediatr* 2005; 72:27-30.
11. **García-Tsao G, Oude ER.** Changing clinical patterns in acute liver failure. *J Hepatol* 2003; 39:660-61.
12. **Sotelo CN, López CG.** Hepatitis Fulminante Relacionada a Virus. Experiencia en el Hospital Infantil del Estado de Sonora. 1977-1997. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997;14:40-47.
13. **Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al.** Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med* 1996; 335:631-34.
14. **Cabrera RA, Carrera SM, Juárez OR.** Insuficiencia hepática fulminante. *Medicina Interna de México* 2001; 17:235-41.
15. **Giradles E, Lorrain F, Harás P.** Hepatitis viral aguda, Manual de gastroenterología pediátrica: Oficina de Educación Médica (OEM) de la Pontificia Universidad Católica de Chile 2005:cap.6
16. **Vaquero J, Chung C, Blei AT.** Brain Edema in acute liver failure. A window to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *J Hepatology* 2003; 2:12-22.
17. **Lizardi CJ, Almeda VP.** Insuficiencia hepática fulminante. *Med Sur* 2005; 12:149-53.
18. **Moreau R.** Are nitric oxide synthases new players in the pathophysiology of fulminant hepatic failure? *J Hepatol* 2002; 37:678-80.
19. **Larsen FS, Häussinger D.** Hepatic encephalopathy and nitric oxide. *J Hepatol* 2001; 34:610-12.
20. **Abdel-Salam OM, Baiuomy AR, El-Shehawy, Hassan NS.** Effect of pentoxifylline on hepatic injury caused in the rat by the administration of carbon tetrachloride or acetaminophen. *Pharmacol Rep* 2005; 57:596-603.
21. **Sneed RA, Buchweitz JP, Jean PA, Ganey PE.** Pentoxifylline attenuates bacterial lipopolysaccharide-induced enhancement of allyl alcohol hepatotoxicity. *Toxicol Sci* 2000; 56:203-10.
22. **Lerma-Díaz JM, Hernández-Flores G, Domínguez-Rodríguez JR, Ortíz-Lazareno PC, Gómez-Contreras P, Cervantes-Munguía R, et al.** In vivo and in vitro sensitization of leukemic cells to adriamycin-induced apoptosis by pentoxifylline. Involvement of caspase cascades and I $\kappa$ B $\alpha$  phosphorylation. *Immunology Letters* 2006; 103:149-58.
23. **Gómez-Contreras PC, Hernández-Flores G, Ortiz-Lazareno PC, Del Toro-Arreola S, Delgado-Rizo V, Lerma-Díaz JM, et al.** In Vitro induction of apoptosis in U937 cells by Perillyl alcohol with sensitization by pentoxifylline: Increased BCL-2 and Bax Protein Expression. *Chemotherapy* 2006; 52:308-15.
24. **Leifeld L, Fielenbach M, Dumoulin FL, Speidel N, Sauerbruch T, Spengler U.** Inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression in fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 2002; 37: 613-19.
25. **Castañón-González JA, Gallegos-Pérez H, Eid LGu, Pérez-Aispuro I, Vázquez-de Anda GF, Alvarado-Díez R, et al.** Insuficiencia Hepática Fulminante. Re-

---

## Hepatitis fulminante y pentoxifilina

- porte de diez casos. Rev Asoc Mex Med Crit Ter Inten 1995; 9: 35-40.
27. **Gutierrez-Reyes G, Lopez-Ortal P, Sixtos S, Cruz S, Ramirez-Iglesias MT, Gutierrez-Ruiz, et al.** Effect of Pentoxifylline on Levels of Pro-inflammatory Cytokines During Chronic Hepatitis C. Scand J Immunol 2006; 63:461-7.
  28. **Voisin L, Breuille D, Ruot B, Ralliere C, Rambourdin F, Dalle M, et al.** Cytokine modulation by PX differently affected specific acute phase proteins during sepsis in rats. Am J Physiol 1998; 275:R1412-9.
  29. **Kershenobich, D.** Bases fisiopatológicas para la terapia de la esteatohepatitis alcohólica. Gastr Latinoam 2002; 13:64-66.