

## Hepatitis en ancianos

Víctor Idrovo

### Introducción

La hepatitis es el proceso necroinflamatorio del hígado debido a diversas etiologías, caracterizado por síntomas variables constitucionales, malestar general y elevación de las aminotransferasas (AST-ALT) y las bilirrubinas. Ocasionalmente puede ser totalmente asintomática, o puede asociarse a un proceso colestásico importante, manifestado por prurito, coluria, y elevación de la fosfatasa alcalina (FA) y la gama glutamil transpeptidasa (GGTP).

En la mayoría de casos, las hepatitis son un proceso agudo que se autolimita sin dejar secuelas, o pueden evolucionar a enfermedad crónica con riesgo de cirrosis y hepatocarcinoma. También se pueden presentar con insuficiencia hepática severa y/o falla hepática fulminante con una alta mortalidad si no se llevan a trasplante hepático.

Se clasifican las causas de hepatitis a continuación:

1. Hepatitis virales agudas: por virus A, B y E.
2. Hepatitis virales crónicas: por virus B, D, C y G.
3. Hepatitis tóxicas: por medicamentos convencionales o de medicina alternativa.
4. Hepatitis vasculares: hepatitis isquémica, trombosis de la porta, trastornos del flujo venoso de salida hepático (p.ej. Budd Chiari y enfermedad veno-oclusiva).
5. Hepatitis alcohólica.
6. Hepatitis autoinmunes.
7. Hepatitis metabólicas: deficiencia de alfa 1 anti-tripsina, enfermedad de Wilson, hemocromatosis, esteatohepatitis no alcohólica.

Algunas de estas hepatitis nunca o rara vez se presentan como parte de la patología hepática del anciano. Sin embargo algunas, como las tóxicas o las isquémicas, son más frecuentes en este tipo de población.

A continuación se hará una descripción de los cambios en la función hepática con el envejecimiento y de los distintos tipos de hepatitis que suelen ocurrir

en la población de la tercera edad, o mayores de 65 años.

### Efectos del envejecimiento en la función hepática

El hígado, además de ser el órgano más grande del cuerpo, es desde el punto de vista metabólico el más complejo. Tiene una gran reserva funcional, y la disminución en su función con el envejecimiento es mínima. El tamaño hepático disminuye progresivamente desde un peso constante de 2,5% del total del peso corporal, hasta 1,6% entre los 70 y 90 años.

La bioquímica hepática no muestra alteraciones de las bilirrubinas, la fosfatasa alcalina, ni las aminotransferasas con el envejecimiento en individuos con hígado sano histológicamente.

Hay cambios ultraestructurales del hígado en la vejez, tales como una disminución en el número de mitocondrias por hepatocito y en la cantidad de retículo endoplasmático, así como un aumento en el número de lisosomas. Estudios en ratas han demostrado que a nivel mitocondrial hay un aumento en la producción de peróxido y una disminución de la gluconeogénesis a partir de lactato. Se cree que estos cambios se deben a estrés oxidativo por producción mitocondrial aumentada de radicales de oxígeno en la vejez.

De gran importancia para el riesgo de morbilidad hepática en la población de la tercera edad es la reducción del flujo hepático debido a disminución del gasto cardíaco y a la presencia de ateromatosis arterial hepática. Por este motivo, el hígado del anciano es más propenso al daño por shock e hipoxemia que en la población joven.

También se ha visto una disminución del contenido de citocromo P450 y de la actividad de enzimas microsomales hepáticas en la tercera edad. Este hallazgo es consistente con una tasa de eliminación de drogas disminuida y por lo tanto con un mayor riesgo de toxicidad hepática.

### Hepatitis virales

**Hepatitis A.** En Colombia, más de 90% de la población adulta ha tenido contacto con el virus de

Víctor Idrovo C., MD. Gastroenterólogo. Hepatólogo Clínico y de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Fundación Santa Fe. Bogotá, Colombia.

Rev Colomb Gastroenterol 2004;19:263-268.

la hepatitis A, y por lo tanto ha desarrollado inmunidad con presencia de anticuerpos positivos tipo IgG contra el virus A. Es poco probable que la población de la tercera edad desarrolle una hepatitis viral aguda tipo A, cuya severidad se incrementa con la edad, con un riesgo importante de desarrollar insuficiencia hepática severa y/o falla hepática fulminante. No existen políticas que justifiquen la vacunación universal de los ancianos contra hepatitis A y tampoco es costo-efectiva. Los únicos grupos de la tercera edad en los cuales estaría indicado investigar para anticuerpos IgG del virus A y definir si requieren vacunación son personas que se movilizan de áreas de baja endemicidad a zonas altamente endémicas, y la población con hepatopatías crónicas en donde la sobreinfección con el virus A puede producir una morbimortalidad elevada.

**Hepatitis B.** No se han informado diferencias en severidad para la hepatitis B entre la población adulta global y la población de la tercera edad. A diferencia de la hepatitis B adquirida en la etapa neonatal en donde más de 90% evoluciona a un estado crónico, y en la edad pre-escolar donde 40 a 50% se vuelven crónicas, en los adultos sólo 5% sigue una evolución hacia la cronicidad, con 95% que se autolimita sin dejar ningún tipo de secuelas. El riesgo de falla hepática fulminante para todos los adultos es de 1%.

La hepatitis B aguda es muy infrecuente en la tercera edad ya que el principal factor de riesgo en los adultos (el sexual) disminuye considerablemente en esta población. El riesgo de hepatitis B post transfusional hoy en día es prácticamente nulo desde que se instauró el uso de antígeno de superficie y el anticuerpo anti core total en el tamizaje de los productos sanguíneos en los bancos de sangre.

La hepatitis crónica por virus B en el anciano se puede presentar con un curso variable de actividad necroinflamatoria y de fibrosis. En general, si se contempla la decisión de tratar u observar, la biopsia hepática es definitiva para la toma de una decisión. Los ancianos con hepatitis crónica de actividad necroinflamatoria leve y mínima fibrosis pueden observarse, pues el riesgo de complicarse y fallecer por su hepatopatía a largo plazo es mínimo; además, frecuentemente estos individuos presentan comorbilidad importante que posiblemente afectará su supervivencia mucho antes de que presenten complicaciones de tipo hepático. Ancianos con hepatitis crónica de actividad necroinflamatoria moderada a severa y presencia de fibrosis se pueden beneficiar de tratamiento con interferones alfa o lamivudina, con el fin de prevenir la progresión a cirrosis y seguramente disminuir el riesgo de hepatocarcinoma.

Cirróticos por virus B en la tercera edad frecuentemente tienen comorbilidad que contraindica un

trasplante hepático. También, la supervivencia post trasplante en la población mayor de 65 años es significativamente menor que para los demás grupos de edad. No obstante, no se debe negar el derecho a una evaluación para trasplante hepático únicamente por la edad. En general, la mayoría de los cirróticos ancianos se manejan conservadoramente, dirigiendo el tratamiento a la prevención y control de las complicaciones de la cirrosis.

En la actualidad, existen vacunas recombinantes ampliamente efectivas para la prevención de la hepatitis B. Tres dosis en los meses 0, 1, 6, permiten una respuesta inmune adecuada (más de 10 IU/L) en 90-95% de los individuos inmunocompetentes. Los ancianos, especialmente si tienen alguna otra hepatopatía asociada distinta a la hepatitis B, deben ser vacunados. Sin embargo, esta respuesta está disminuida en la población mayor de 60 años, con tan sólo 50%. Por lo tanto se recomienda repetir o duplicar la dosis del esquema para los no respondedores.

**Hepatitis D.** Al igual que para todos los grupos de edad, la hepatitis D sólo se presenta ante la presencia de infección con el virus B, como coinfección cuando se presentan al tiempo, o como sobreinfección cuando un portador crónico del virus B se infecta con el virus D. Se presentará una infección más severa y con mayor riesgo de insuficiencia hepática. El factor de riesgo más importante, el sexual, es bajo en la población anciana. La vacunación contra hepatitis B previene la infección con virus D.

**Hepatitis C.** Lo importante sobre hepatitis C en la tercera edad es conocer la severidad del daño hepático, y basándose en este hallazgo se decidirá la conducta a seguir más apropiada. Generalmente, esta infección está asociada con transfusiones en el pasado, antes de 1992, ya que el factor de riesgo de drogadicción intravenosa es evidente en poblaciones más jóvenes. Se pueden clasificar a los pacientes ancianos con hepatitis C en tres grandes grupos:

1. Ancianos con hepatitis crónica por virus C sin cirrosis.
2. Ancianos con cirrosis compensada Child A sin complicaciones.
3. Ancianos con cirrosis descompensada Child B a C, o con complicaciones (p.ej. sangrado portal hipertensivo, ascitis refractaria, peritonitis espontánea, encefalopatía hepática recurrente).

Los pacientes ancianos con hepatitis crónica por virus C sin evidencia de cirrosis en general se manejan de manera expectante, sin el tratamiento combinado establecido de interferones pegilados alfa y ribavirina, ya que es poco probable que la vida se vea comprometida por su enfermedad hepática. Además, frecuentemente presentan comorbilidad que puede

afectar su supervivencia antes de que se presente descompensación hepática.

Aquellos individuos de la tercera edad que en la biopsia hepática se presenten con hepatitis crónica severa, y con actividad necroinflamatoria y estadio de fibrosis importante (Metavir III a IV), o que presenten cirrosis compensada Child A sin complicaciones, se pueden beneficiar de tratamiento combinado con el fin de intentar erradicar el virus y así frenar la progresión de la enfermedad hasta cirrosis descompensada y riesgo de hepatocarcinoma. Actualmente, el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH) está dirigiendo un estudio de monoterapia con interferón alfa pegilado por tiempo prolongado, con el fin de disminuir la progresión de la fibrosis (estudio HALT-C). Se cree que la terapia prolongada con interferón alfa pegilado puede retardar el riesgo de cirrosis descompensada y de hepatocarcinoma, así no se logre la erradicación del virus C.

Cuando un anciano se presenta con cirrosis descompensada o ha presentado complicaciones, el riesgo de fallecer por su enfermedad hepática es muy alto. En general, el tratamiento es de soporte, con prevención y manejo de las complicaciones de la cirrosis, ya que la posibilidad de trasplante hepático se ve reducida por la frecuente presencia de comorbilidad que contraindica este procedimiento, y la supervivencia post-trasplante es significativamente menor en la población mayor de 60 años. No obstante, si el estado de salud es óptimo, se puede contemplar la posibilidad de una evaluación pre-trasplante completa para decidir si se enlista o no para esta intervención.

Sin duda, el tratamiento farmacológico en hepatopatía crónica avanzada y descompensada por virus C está contraindicado por el alto riesgo de empeorar el estado de función hepática.

**Hepatitis E y G.** No hay datos epidemiológicos que indiquen la presencia del virus de la hepatitis E en nuestro medio. Sin embargo, se conoce que este virus de transmisión fecal-oral está presente en otras regiones en donde las condiciones higiénicas y sanitarias son similares a Colombia, como son México, y algunos países asiáticos, especialmente la India. El curso de la hepatitis E es similar a la hepatitis A, con inflamación hepática aguda que se autolimita y no evoluciona a la cronicidad. El riesgo de falla fulminante es muy bajo, con un mayor riesgo en las mujeres embarazadas, sin conocerse la razón para esto. No hay datos sobre la presencia de hepatitis E en la tercera edad, ya que en las regiones donde se presenta esta infección, la mayoría de los adultos están inmunes contra este virus.

La hepatitis G, de transmisión parenteral y descubierta hace menos de una década, es prácticamente

exenta de morbilidad, y tiene poco impacto como causal de enfermedad hepática significativa. Su importancia es cada vez menor.

## Hepatitis tóxicas

Es bien conocida la presencia de toxicidad hepática por medicamentos y otras sustancias de uso alternativo en el ser humano, y especialmente en la población anciana. En países como los Estados Unidos, la hepatotoxicidad representa aproximadamente 2 a 5% de las admisiones hospitalarias por ictericia, y constituye 30% de las causas de falla hepática fulminante. El riesgo de daño hepático por la mayoría de medicamentos oscila en un rango de 1-10 por 100,000 expuestos, aunque algunas drogas de uso frecuente pueden tener un riesgo mayor, como se ve a continuación (Tabla 1).

La mayoría de drogas y tóxicos que entran al organismo son lipofílicas y deben ser convertidas en hidrofílicas para poder ser eliminadas en la orina y la bilis. Este proceso de biotransformación ocurre fundamentalmente en el hígado a nivel del retículo endoplasmático mediante sistemas enzimáticos como la mono-oxigenasa, la citocromo c-reductasa y el citocromo P450.

En general, la biotransformación tiene dos fases:

**Fase 1.** Se produce metabolismo del compuesto a través de hidroxilación y oxidación y se prepara para su conjugación. La enzima clave para esta fase es la citocromo P450.

**Fase 2.** El metabolito de la fase 1 se conjuga con glutatión, glucuronato, sulfato y glicina, aumentando así su solubilidad en agua para poder ser excretado (Figura 1).

Tabla 1. Frecuencia de daño hepático para diferentes medicamentos.

Droga	Frecuencia por 100.000
Isoniacida	1000-2500
Clorpromacina	500-1000
Acido valproico	3-200
Ketoconazol	7-9
Fenitoína	10
Diclofenac	1-5

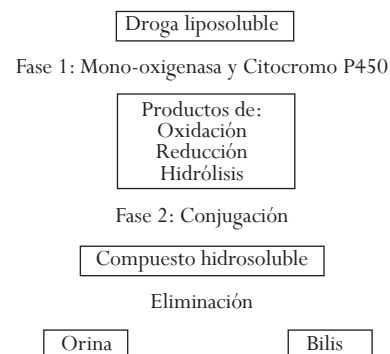


Figura 1. Fases del metabolismo hepático de medicamentos.

La hepatotoxicidad se clasifica según su tiempo de evolución: aguda o crónica; según su presentación clínica: predominantemente colestásica, hepatocelular o mixta; y de acuerdo a su causa: directa (predecible o dosis dependiente) o idiosincrática (metabólica o inmunológica, dosis independiente).

Hay múltiples factores de riesgo claramente identificados para el desarrollo de hepatotoxicidad inducida por medicamentos. El sexo, el estado nutricional (desnutrición y obesidad), el origen racial, la presencia de enfermedad pre-existente (renal o hepática), el embarazo, el uso concomitante de distintas sustancias (múltiples fármacos o uso de alcohol), algunas alteraciones genéticas del metabolismo, y sin duda, la edad (recién nacidos, ancianos), contribuyen a que se presente mayor toxicidad por algunos fármacos que frecuentemente se utilizan.

La mayor incidencia de toxicidad hepática en la población de la tercera edad se debe fundamentalmente a alteraciones que se presentan con el envejecimiento, tales como la reducción del flujo sanguíneo arterial hepático (enfermedad arterioesclerótica), la disminución de la actividad enzimática del citocromo P450 y la disminución de la depuración renal.

Aunque cualquier medicamento puede aumentar su toxicidad hepática en los ancianos, ha sido más evidente con el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), isoniacida y nitrofurantoína.

El manejo consiste inicialmente en discontinuar la medicación o sustancia alternativa utilizada, con lo cual hay mejoría progresiva en la mayoría de casos. Cuando se presenta insuficiencia hepática severa o falla hepática aguda, el tratamiento es de soporte mientras se logra la recuperación de la función hepática. Equipos extracorpóreos de soporte hepático como el MARS no están disponibles en Colombia, y aún su desarrollo está en progreso. Si la falla hepática aguda cumple criterios pronósticos para trasplante hepático (p.ej. *King's College*), los pacientes deben ser evaluados para este procedimiento, teniendo en cuenta que en la población anciana la comorbilidad que contraindica un trasplante está frecuentemente presente. El uso de sustancias detoxificantes como la ademetonina o la n-acetil cisteína son en la teoría útiles, pero en la práctica aún está por confirmarse su verdadero beneficio, excepto en la toxicidad por acetaminofén donde la n-acetil cisteína es claramente efectiva.

## Hepatitis vasculares

El hígado, a diferencia de otros órganos tiene un flujo de sangre por dos vías. Una es sangre arterial, muy oxigenada y de alta presión, la cual se mezcla en los sinusoides hepáticos con la otra, sangre venosa portal poco oxigenada y de baja presión. La arteria hepática aporta 35% del flujo hepático y 50% del oxí-

geno hepático, mientras la vena porta aporta 65% del flujo hepático restante y el otro 50% del oxígeno. Después de pasar por los sinusoides hepáticos y mezclarse, la sangre drena a las venas suprahepáticas y de ahí a la circulación sistémica por vía de la vena cava inferior.

**Enfermedad hepática arterial.** La oclusión de la arteria hepática es infrecuente y puede presentarse en forma diversa, desde un cuadro totalmente asintomático, hasta un gran infarto hepático, con falla hepática aguda y muerte. La severidad del cuadro depende de la presencia de circulación colateral y de si hay o no compromiso asociado de la circulación venosa portal.

Las causas de oclusión de la arteria hepática son la enfermedad ateromatosa, más frecuente en el anciano, y otras menos frecuentes como la poliarteritis nodosa, la arteritis de células gigantes, o el embolismo a partir de una endocarditis bacteriana. En el contexto de un trasplante hepático, la trombosis post-operatoria de la arteria hepática es una complicación seria que evoluciona a falla hepática aguda y requiere retrasplante de urgencia.

En la tercera edad, donde frecuentemente se encuentra enfermedad ateromatosa difusa, cualquier disminución significativa del flujo hepático aun sin oclusión de la arteria hepática, puede llevar a hepatitis isquémica severa que puede incluso evolucionar a un infarto hepático. Esta situación es frecuente en el contexto de una hipotensión prolongada secundaria a estados de shock (hipovolémico o cardiogénico), y se ve ocasionalmente en estados post-operatorios del anciano donde cursan con hepatitis severa e insuficiencia hepática después de un estado de hipotensión prolongada o sangrado profuso durante el procedimiento. Por lo tanto, el diagnóstico es fundamentalmente clínico. Si se sospecha oclusión completa de la arteria hepática, el doppler o la arteriografía hepática son indispensables para establecer el diagnóstico. Cuando se presenta un cuadro de hepatitis isquémica, el tratamiento es de soporte, corrigiendo lo más pronto posible el estado de hipotensión y la oxigenación, bien sea con tratamiento inotrópico cuando sea necesario, o con infusión de líquidos y productos sanguíneos para corregir la hipovolemia que se haya presentado. Si el estado de bajo flujo arterial hepático se corrige inmediatamente, la recuperación de una hepatitis isquémica es muy rápida, y se evidencia bioquímicamente por una mejoría acelerada de las aminotransferasas que generalmente habían ascendido a más de las 5.000 UI/L en esta situación. También se ve una corrección dramática de la coagulopatía y de la hiperbilirrubinemia. En casos donde se alcanzó a presentar infarto hepático, el manejo es expectante, ya que dependiendo de la extensión, puede presentarse una hepatitis isquémica

de evolución favorable y rápida como ya se describió, o puede cursar con un cuadro de falla hepática aguda y muerte si el infarto fue extenso y el flujo portal tampoco es el adecuado. El uso de antibióticos de amplio espectro es útil para la prevención de sobreinfección del tejido hepático infartado. Usualmente, los casos de falla hepática aguda se manejan en las unidades de cuidados intensivos, y bajo las circunstancias de isquemia hepática severa, por lo general no son candidatos para trasplante hepático dada la edad avanzada de estos pacientes y la presencia de comorbilidad severa que normalmente los llevó a esta complicación.

**Trombosis de la vena porta.** Es más frecuente en los niños y la población joven. Se ha visto como consecuencia de infecciones umbilicales después del nacimiento, con desarrollo de infección sistémica y deshidratación más hemoconcentración. En niños de mayor edad, adolescentes y adultos jóvenes es frecuente encontrar estados trombofílicos por deficiencia de proteínas C y S, y de antitrombina III.

En los adultos de mayor edad y en la población anciana, la trombosis de la vena porta, aunque infrecuente, se puede presentar asociada a un proceso inflamatorio intra-abdominal (p.ej. pancreatitis), a malignidad con infiltración de la circulación portal, a estados de hipercoagulabilidad paraneoplásicos, o a un trauma abdominal. Ocasionalmente, la trombosis portal puede ser una consecuencia de un estado cirrótico prolongado.

El diagnóstico se hace mediante doppler o por angiografía mesentérica en fase venosa. Clínicamente se manifiesta por hipertensión portal prehepática con várices esofagogástricas, esplenomegalia e hiperesplenismo, y ocasionalmente con ascitis si además hay presencia de cirrosis. La presencia de hepatitis isquémica es rara, y sólo se presenta cuando la trombosis venosa portal es aguda y el flujo de la arteria hepática es insuficiente (p.ej. enfermedad ateromatosa severa).

El tratamiento se basa en el control de las complicaciones: tratamiento farmacológico y/o endoscópico para la várices sangrantes; diuréticos, restricción de sal y paracentesis, para la ascitis. De nuevo, la comorbilidad importante y frecuente en la población anciana en general contraindican un tratamiento quirúrgico de alto riesgo como son las derivaciones portosistémicas o la devascularización y transección esofágicas. Por otra parte el manejo se debe dirigir a la causa que produjo la trombosis de la porta y tratar de corregirla si es posible.

**Obstrucción de las venas suprahepáticas y enfermedad veno-oclusiva hepática.** Generalmente son enfermedades que no hacen parte del grupo de la ter-

cera edad. La obstrucción de las venas suprahepáticas o síndrome de Budd Chiari tiene múltiples etiologías, donde frecuentemente se presenta un estado hipercoagulable (Tabla 2).

**Tabla 2. Etiología del Budd Chiari.**

-Trastornos mieloproliferativos	
-Coagulopatía:	anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina, deficiencia de proteínas C, S y de antitrombina III, mutación del Factor V Leiden
-Hemoglobinuria paroxística nocturna	
-Drogas: anticonceptivos orales	
-Embarazo	
-Malignidad:	estados de hipercoagulabilidad o con infiltración de la vena cava inferior
-Membranas de la vena cava inferior	
-Infecciones: abscesos hepáticos, quiste hidatídico	
-Idiopático	

La enfermedad veno-oclusiva hepática es consecuencia de terapia antineoplásica usada en el contexto de un trasplante de médula ósea y de terapias que incluyen irradiación hepática. Menos frecuente, pero aún se ve, por el uso casero de hierbas con derivados de las pirrolizidinas (p.ej. árnica). Las manifestaciones clínicas del síndrome de Budd Chiari y la enfermedad veno-oclusiva son similares, y van desde un estado agudo de hepatitis e insuficiencia hepática por compromiso inflamatorio centrolobulillar, hasta un estado de enfermedad crónica con desarrollo de hipertensión portal y cirrosis.

La tríada de hepatomegalia, dolor y ascitis es clásica.

El manejo del cuadro agudo es de apoyo, usualmente en la unidad de cuidados intensivos y que puede incluir la necesidad de un trasplante hepático. El cuadro crónico se basa en el manejo de la hipertensión portal y sus complicaciones (várices esofágicas, ascitis y encefalopatía) y también debe evaluarse al paciente para trasplante hepático. El TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular) sólo es útil como puente mientras se contempla la posibilidad de un trasplante hepático. La causa de base del Budd Chiari o de la enfermedad veno-oclusiva se debe corregir o erradicar en lo posible.

Si se llegan a presentar estas entidades en la población anciana, de nuevo el manejo es puramente de soporte, con control de las complicaciones si se presentan, pero en general no serán candidatos para trasplante hepático.

## Hepatitis alcohólica, hepatitis autoinmune y hepatopatías metabólicas

Normalmente, estas entidades no hacen parte del espectro de hepatitis en la población anciana. Los

pacientes con hepatitis alcohólica hacen parte del grupo de edad entre la tercera y quinta décadas de la vida, y ocasionalmente, si se abstuvieron de continuar el consumo de licor, pueden llegar a la vejez con un estado cirrótico de severidad variable.

Las hepatitis autoinmunes hacen parte de las hepatopatías crónicas, usualmente de mujeres jóvenes, y que evolucionan a cirrosis si no se instaura un tratamiento adecuado y en fase temprana de la enfermedad. Rara vez se ven mujeres ancianas que han evolucionado a una fase cirrótica de su enfermedad, después de un periodo prolongado de actividad necroinflamatoria no controlada.

Las hepatopatías metabólicas son más frecuentes en los niños y en los adultos jóvenes. No obstante, pacientes de la tercera edad pueden debutar con una cirrosis después de una esteatohepatitis no alcohólica silenciosa, o después de una hemocromatosis hereditaria subclínica, en donde a través de la vida se acumuló el suficiente hierro en los órganos para producir el cuadro clínico típico.

El manejo de estas cirrosis en los ancianos se basa nuevamente en la prevención de las complicaciones, básicamente de la hipertensión portal. La posibilidad de trasplante hepático en esta población dependerá de la edad, de una evaluación pretrasplante completa y de la ausencia de comorbilidad, pero normalmente, la

mayoría no son candidatos para este procedimiento.

## Bibliografía

1. **Botero RC.** Hepatitis viral. En Gastroenterología, Editores Hani A, Gutiérrez O, Alvarado J. Ed. Mc Graw Hill. Primera edición. 2001; 224.
2. **Idrovo V.** Insuficiencia hepática aguda. En Gastroenterología, Editores Hani A, Gutiérrez O, Alvarado J. Ed. Mc Graw Hill. Primera edición. 2001; 254.
3. **Foster GR, Goldin RD.** Management of chronic viral hepatitis. Ed. Dunitz. 1st edition. 2002.
4. **Hayes PC, Ali Shah SD.** Vascular diseases of the liver. In Comprehensive Clinical Hepatology. Editors O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD. Ed. Mosby. 1st edition. 2000, pg. 27.1.
5. **Idrovo V.** Hepatitis autoinmune. Revista Colombiana de Gastroenterología, 2001.
6. **Mezey E.** Hepatobiliary and Pancreatic Disorders. In Principles of Geriatric Medicine and Gerontology. Editors Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WR, Halter JB, Ouslander JG. Ed. McGraw Hill, 4th edition, 1999: 867.
7. **Morris JS.** Diseases of the Liver. In Principles and Practice of Geriatric Medicine. Editor Pathy MSJ. Ed. John Wiley and Sons, 3rd edition, 1998: 407.
8. NIH Consensus Development Conference, Management of Hepatitis C: 2002. Hepatology, 2002, Vol. 36, No. 5, Suppl. 1.
9. **Norris S.** Drug and toxin induced liver disease. In Comprehensive Clinical Hepatology, Editors O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD. Ed. Mosby. 1st edition. 2000: 29.1.
10. **Saab S, Han SH, Martin P.** Liver transplantation: selection. Listing criteria, and pre-operative management. In Clinics in Liver Disease: Advances in Liver Transplantation. Editor Gitlin N. Ed. Saunders, 2000; 4: 513.
11. **Quist RG, Baker AJ, Dhanwan A, Bass NM.** Metabolic diseases of the liver. In Comprehensive Clinical Hepatology. Editors O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD. Ed. Mosby. 1st edition. 2000: 22.1.