

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Enfermedad de Still del adulto con desarrollo de insuficiencia hepática que precisa trasplante hepático

Álvaro Terán^a, Fernando Casafont^{a,*}, Emilio Fábrega^a, Víctor Manuel Martínez-Taboada^b, Vicente Rodríguez-Valverde^b y Fernando Pons-Romero^a

^aServicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

^bServicio de Reumatología, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cantabria, España

Recibido el 26 de marzo de 2009; aceptado el 26 de junio de 2009

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Still del adulto;
Hepatitis;
Fallo hepático;
Trasplante hepático;
Anakinra

Resumen

Presentamos aquí el caso de un varón de 23 años de edad con fiebre de origen desconocido, que desarrolló un fallo hepático agudo 2 meses después del inicio de los síntomas, y que requirió la realización de un trasplante hepático urgente. El diagnóstico de enfermedad de Still del adulto se estableció tras la reaparición de la sintomatología en el posttrasplante, y recibió dosis altas de corticoides para controlar la actividad de la enfermedad. Posteriormente, debido a la imposibilidad de reducir la dosis de esteroides, se inició tratamiento con el antagonista del receptor de la interleukina-1 con una evolución posterior satisfactoria. Asimismo, realizamos una revisión de la literatura médica publicada.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Adult-onset Still's disease;
Hepatitis;
Liver failure;
Liver transplantation;
Anakinra

Adult-onset Still's disease with liver failure requiring liver transplantation

Abstract

We present the case of a 23-year-old man with fever of unknown origin, who developed acute liver failure 2 months after symptom onset, requiring an urgent liver transplantation. The diagnosis of adult-onset Still's disease was established after the reappearance of symptoms after transplantation, and high doses of corticosteroids were used to control disease activity. Subsequently, given the impossibility of tapering the steroid dose, interleukin-1 receptor blocking treatment was started with satisfactory outcome. We also review the published literature.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: digcmf@humv.es (F. Casafont).

Introducción

La enfermedad de Still del adulto es una enfermedad reumatológica poco frecuente, de causa desconocida, descrita por primera vez en 1971. Se caracteriza por presentar fiebre alta en picos, odinofagia, exantema cutáneo evanescente, artralgias y mialgias, junto con una afectación sistémica¹⁻³. Es habitual en estos pacientes la presencia de una disfunción hepática leve, si bien se han documentado algunos casos de fallo hepático grave, incluyendo algunos con desenlace fatal como la muerte²⁻⁴ o el trasplante hepático⁵⁻⁸. En este artículo se describe un nuevo caso de fallo hepático con evolución final hacia el trasplante ortotópico hepático (TOH) y se discute el papel de la enfermedad en la etiología de la disfunción hepática.

Caso clínico

En enero de 2007, un varón de raza caucásica de 23 años de edad ingresó en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, con un cuadro de 9 días de evolución consistente en odinofagia, ligeras artromialgias, astenia, tos seca y fiebre de más de 40 °C con un patrón en forma de pico diario vespertino. Se trataba de un estudiante universitario, sin historia médica previa relevante, que no había realizado viajes al extranjero y sin consumo habitual de alcohol. Su médico de atención primaria había iniciado tratamiento con azitromicina, que se cambió por amoxicilina-clavulánico en el Servicio de Urgencias. Los únicos hallazgos destacables en la exploración física al ingreso eran una temperatura de 39 °C, una pequeña adenopatía laterocervical derecha y una orofaringe hiperémica. La analítica sanguínea inicial mostró una importante leucocitosis con desviación izquierda (29×10^3 leucocitos/ml, el 83% de neutrófilos, el 8% de cayados), una actividad de protrombina (AP) del 76% y una elevación en los reactantes de fase aguda (RFA): velocidad de sedimentación globular de 63 mm/h y proteína C reactiva

(PCR) de 26,8 mg/dl (valor normal [VN]: 0,1-0,5). Los niveles de aminotransferasas, aspartato-aminotransferasa (AST) y alanina-aminotransferasa (ALT), eran de 52 U/l (VN: 2-37) y 94 U/l (VN: 2-40), respectivamente, con una lactatodeshidrogenasa (LDH) de 568 U/l (VN: 230-460), sin otras alteraciones. Se continuó el tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico, así como con otros antibióticos como cefotaxima, levofloxacino e imipenem, y se asoció como antipiréticos paracetamol, ibuprofeno e indometacina. Sin embargo, los síntomas (principalmente la fiebre) persistieron. Posteriormente se observó la presencia de anemia normocítica (Hb: 11,1 g/dl), trombocitopenia leve ($1,4 \times 10^5$ plaquetas/ml) y una ferritina de 4351 mg/dl (VN: 40-200). Todos los estudios microbiológicos (serologías y cultivos) para bacterias, hongos, virus y parásitos resultaron negativos. Los test inmunológicos mostraron, también, resultados dentro de la normalidad. En las pruebas de imagen, incluyendo ecografía abdominal y TC corporal, se observaron unos pequeños tractos cicatrales en la base pulmonar izquierda, un pequeño derrame pleural derecho y una hepatoesplenomegalia homogénea con pequeñas adenopatías en el hilus hepático. La biopsia de médula ósea mostró una hiperplasia reactiva de la serie blanca. La serie de pruebas en el estudio de hepatopatía (serología de virus de hepatitis A, B y C; autoanticuerpos: antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomales; alfa1-antitripsina; ceruloplasmina, y cupremia) fue negativa. La biopsia hepática, realizada en la cuarta semana desde el ingreso, reflejaba una hepatitis aguda, con expansión portal e infiltrados linfoplasmocitarios con algunos neutrófilos y eosinófilos ocasionales. Los estudios virales en el tejido hepático resultaron también negativos.

El paciente evolucionó hacia un progresivo deterioro del estado general, con un empeoramiento manifiesto de las pruebas de función hepática (PFH) (fig. 1). Ocho semanas después del ingreso, el paciente fue trasladado a nuestro Servicio de Aparato Digestivo debido a la presencia de un fallo hepático grave establecido, con hipoglucemia de 38 mg/dl (VN: 70-110), AST de 1.718 U/l, ALT de 2.189 U/l,

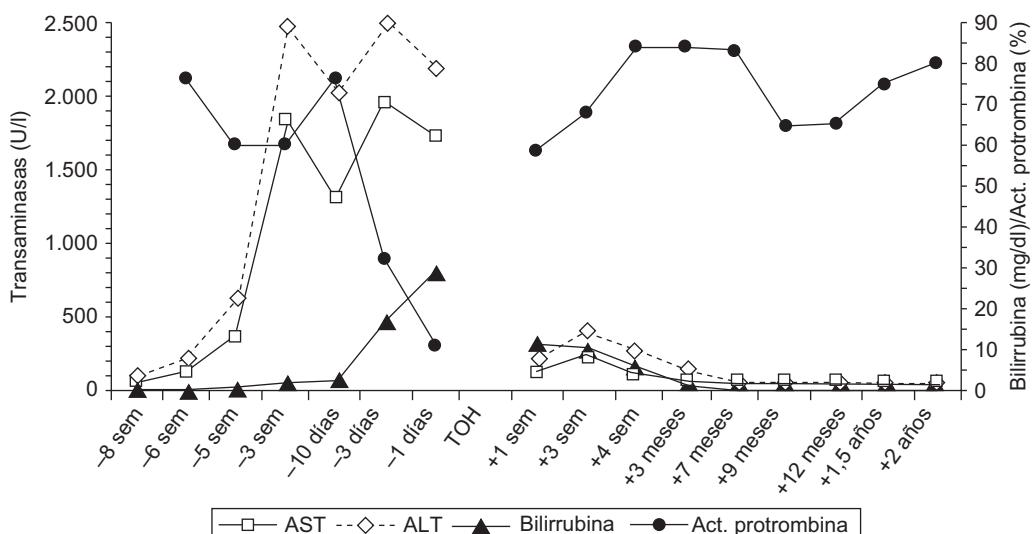


Figura 1 Evolución temporal de las pruebas de función hepática, antes y después del trasplante hepático. AST: aspartato-aminotransferasa; ALT: alanina-aminotransferasa; TOH: trasplante ortotópico hepático.

gammaglutamil transpeptidasa (γ GT) de 277 U/l, FA de 231 U/l, LDH de 1.733 U/l, bilirrubina de 28,9 mg/dl y una actividad de protrombina (AP) del 10% (INR: 5,21). No aparecieron signos de encefalopatía hepática. Así, sobre la base de los criterios del King's College, se incluyó a nuestro paciente como “código cero” en lista de espera para TOH; éste se llevó a cabo 12 h después con un injerto procedente de un donante ABO compatible. El posterior examen del hígado explantado mostró una necrosis hepática submasiva, con densos infiltrados linfoplasmocitarios.

De acuerdo con nuestro protocolo, se inició inmunosupresión con tacrolimus oral (0,1 mg/kg/día) junto con esteroides en pauta descendente (200 mg/día de metilprednisolona intravenosa con una reducción de 40 mg/día hasta recibir 20 mg/día el sexto día y paso a prednisona oral: 20 mg/día a partir del séptimo día). Durante la primera semana posttrasplante el paciente permaneció afebril hasta el octavo día, cuando reapareció la fiebre 24 h después del paso de los esteroides a vía oral. El tacrolimus se encontraba en rango terapéutico con un nivel de 10,4 ng/ml. También reaparecieron la odinofagia y un rash cutáneo autolimitado en 24 h. La analítica sanguínea presentaba $11,6 \times 10^3$ leucocitos/ml, AP del 59%, bilirrubina de 11,8 mg/dl, AST de 110 U/l, ALT de 210 U/l, γ GT de 157 U/l, FA de 160 U/l, LDH de 863 U/l, PCR de 8,2 mg/dl y ferritina de 15.023 mg/dl. Los estudios microbiológicos fueron nuevamente negativos y las pruebas de imagen mostraron una correcta vascularización del injerto hepático, sin alteraciones en parénquima ni vía biliar. En este momento, y en colaboración con el Servicio de Reumatología, se estableció el diagnóstico de enfermedad de Still del adulto, y se aumentó la dosis de prednisona a 1 mg/kg/día. Tanto la fiebre como la odinofagia desaparecieron en menos de 48 h, y se observó, además, un marcado descenso de los RFA y de las PFH, aunque más progresivo en el segundo. Finalmente, el paciente recibió el alta hospitalaria 4 meses después del inicio de los síntomas. El seguimiento posterior se realizó en las consultas de Aparato Digestivo y Reumatología con el único problema de la reaparición de la fiebre y la odinofagia en las 2 ocasiones en que se intentó disminuir a 20 mg/día la dosis de prednisona. Por este motivo, 6 meses y medio tras el trasplante se inició el tratamiento con el antagonista del receptor de la interleukina-1, anakinra, en la dosis habitual de 100 mg/día. Actualmente, 2 años después del trasplante, nuestro paciente recibe tratamiento con tacrolimus y anakinra, y se suspendieron los esteroides. Además, se encuentra en perfectas condiciones, finalizando sus estudios y realizando una vida activa, con unas PFH y RFA dentro de los límites de la normalidad (figs. 1 y 2).

Discusión

La enfermedad de Still del adulto suele manifestarse como fiebre de origen desconocido, hecho que plantea un amplio diagnóstico diferencial. No existen test específicos para su diagnóstico, que se basa en criterios clínicos y analíticos, tras excluir otras enfermedades. Yamaguchi et al⁹ en 1992 describieron los criterios más ampliamente utilizados. Nuestro paciente presentó la mayor parte de las manifestaciones típicas de la enfermedad de Still, y cumplió los

Tabla 1 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Still del adulto (Yamaguchi et al)

Mayores:

- Artralgias > 2 semanas*
- Fiebre > 39 °C, intermitente, > 1 semana*
- Rash cutáneo típico*
- Leucocitosis > 10.000 (> 80% granulocitos)*

Menores:

- Odinofagia*
- Linfadenopatías o esplenomegalia*
- Alteración de las PFH*
- ANA y FR negativos*

Criterios de exclusión:*

- Infecciones
- Neoplasias
- Enfermedades reumatólogicas

Diagnóstico:

- 5 criterios, al menos 2 mayores

ANA: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; PFH: pruebas de función hepática.

*Criterios presentes en nuestro paciente.

criterios de Yamaguchi tanto al ingreso como una semana después del TOH (tabla 1). Analíticamente, también se observaron hallazgos habituales en la enfermedad de Still, tales como la leucocitosis con neutrofilia y desviación izquierda, una anemia moderada de trastorno crónico, negatividad para autoanticuerpos y una elevación de RFA¹. La ferritina parece tratarse del marcador sérico más útil, ya que en estos pacientes puede llegar a alcanzar valores mucho más elevados que en otras enfermedades autoinmunitarias o inflamatorias crónicas¹⁰. Más recientemente se ha descrito que la fracción glucosilada de la ferritina podría ser más específica de la enfermedad de Still, ya que se mantiene por debajo del 20% a diferencia de otras enfermedades inflamatorias o en individuos sanos^{10,11}. Todos los RFA muestran habitualmente una buena correlación con la actividad de la enfermedad: disminuyen en respuesta al tratamiento¹, tal y como ocurrió en nuestro caso (fig. 2).

La afectación hepática es una característica frecuente en la enfermedad de Still del adulto, como se ha observado en las mayores series de pacientes publicadas. La hepatomegalia, habitualmente moderada y asintomática, está presente en un 40–50% de los casos, mientras que la alteración de las PFH puede existir hasta en el 75%. La alteración bioquímica suele mostrar un patrón citolítico, con elevaciones moderadas de ALT y AST en el contexto de la actividad de la enfermedad^{2–4,12}. Sin embargo, y aunque es poco frecuente, puede desarrollarse una hepatitis^{11–14}, que en algunos casos puede evolucionar a insuficiencia hepática aguda. En la tabla 2 se comparan las características de nuestro paciente con los 4 casos previamente publicados que

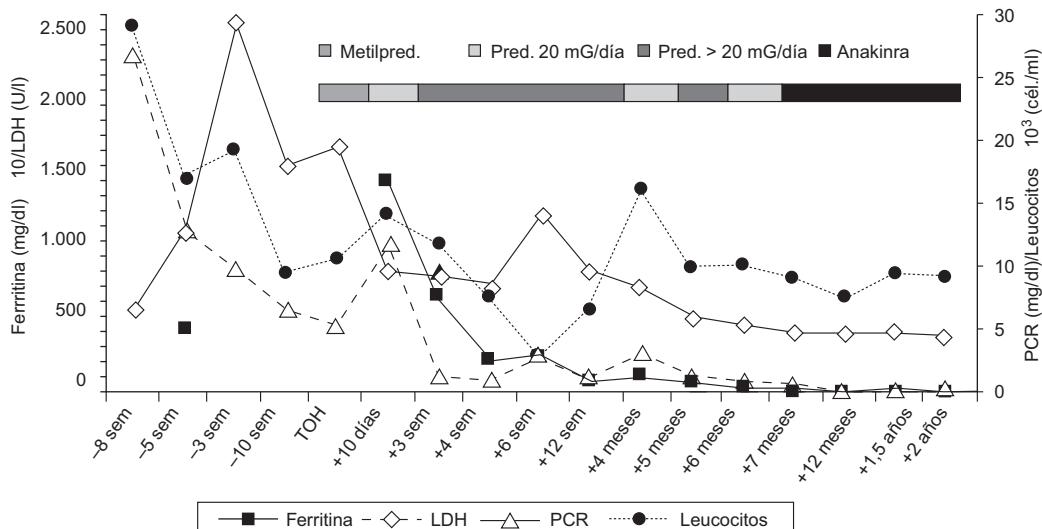


Figura 2 Evolución temporal de los marcadores inflamatorios, antes y después del trasplante hepático, en relación con el tratamiento inmunosupresor recibido en cada momento. LDH: lactatodeshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; Pred.: prednisona oral; Metilpred.: metilprednisolona intravenosa; TOH: trasplante ortotópico hepático.

precisaron de la realización de TOH⁵⁻⁸. La biopsia hepática muestra datos inespecíficos, lo que la hace inútil tanto en el diagnóstico como en el seguimiento. Algunos de los hallazgos descritos son una inflamación portal inespecífica con polimorfonucleares e infiltrado mononuclear, hiperplasia de las células de Kupffer y citólisis hepatocitaria, con necrosis submasiva en los casos más graves^{2-8,12,13}, algo presente también en nuestro caso. Existe discusión sobre la etiología de la hepatopatía en el contexto de la enfermedad de Still; a ésta se la ha relacionado con los AINE, fundamentalmente en las primeras series de casos¹⁻⁴. No obstante, actualmente se acepta que es la propia enfermedad de Still la causante de la disfunción hepática. En nuestro caso, previo al diagnóstico de la enfermedad de Still y tras descartar otras enfermedades, el diagnóstico diferencial se centró en la hepatitis tóxica, ya que se trata de la primera causa de fallo hepático agudo en nuestro medio¹⁵. A pesar de que nuestro paciente recibió varios tratamientos potencialmente hepatotóxicos (paracetamol, AINE y varios antibióticos) antes de desarrollar el fallo hepático, creemos que esta hipótesis puede descartarse sobre la base de los siguientes motivos: en primer lugar, ya existía una alteración de las PFH previa a la toma de los fármacos, y éstas no se normalizaron tras su retirada; en segundo lugar, la dosis de paracetamol estuvo siempre dentro del rango terapéutico (4 g/día); tercero, el patrón citolítico hace poco probable la hepatitis por amoxicilina-clavulánico, uno de los fármacos más frecuentemente implicados; cuarto, no existieron datos de hipersensibilidad como eosinofilia periférica o rash cutáneo que, aunque poco frecuentes, apoyasen el diagnóstico; quinto, la biopsia hepática tampoco mostró datos indicativos de toxicidad, como afectación centrolobulillar o infiltrado eosinofílico, y, por último, la aplicación de las escalas clínicas habituales para el diagnóstico de daño hepático por drogas (CIOMS) lo señalaban como poco probable. Por tanto, de acuerdo con otros autores^{3,5,9,13}, consideramos la propia enfermedad de

Still como la causa del fallo hepático de nuestro paciente. En este sentido, cabe destacar que la reactivación post-TOH se acompañó de una elevación moderada de las PFH, que se normalizaron tras incrementar la dosis de esteroides.

Yamanaka et al describieron la posibilidad de reactivación de la enfermedad postrasplante en coincidencia con la disminución del tratamiento inmunosupresor⁷. Algo similar ocurrió en nuestro caso en la primera semana post-TOH, lo que nos llevó al diagnóstico de enfermedad de Still, pero también en otras 2 ocasiones durante la evolución ulterior, al reducir la prednisona por debajo de 20 mg/día. Se ha publicado que hasta un tercio de los pacientes presenta una enfermedad de Still, bien refractaria o bien dependiente de los corticoides, lo que hace necesarios otros tratamientos adicionales para su control^{1,3-11}. El metotrexato es el fármaco más utilizado y presenta buenos índices de respuesta de la enfermedad y reducción de esteroides^{1,3}; sin embargo, su conocida hepatotoxicidad nos hizo evitar su uso en un paciente recientemente transplantado. Más recientemente, los mejores resultados publicados provienen del uso de los agentes anti-TNF-α y del antagonista del receptor de la IL-1 (anakinra)¹⁶⁻¹⁹. Sobre la base de estos datos, su perfil de seguridad, junto con su uso experimental y su potencial aplicación en trasplante²⁰, 6 meses y medio después del TOH se inició el tratamiento con anakinra. Gracias a este tratamiento, el paciente se mantiene desde entonces en remisión tanto clínica como analíticamente y se encuentra libre de esteroides, 2 años después del trasplante hepático.

En resumen, éste es el quinto caso publicado de una enfermedad de Still con desarrollo de insuficiencia hepática aguda que ha precisado de TOH urgente. En nuestra opinión, los hechos arriba descritos apoyan la hipótesis de la propia actividad de la enfermedad de Still como causa del fallo hepático. Además, también se refleja la posible reaparición tras el TOH, lo que puede requerir el uso de nuevos tratamientos biológicos, como anakinra, que se ha mostrado segura y bien tolerada en el contexto del

Tabla 2 Características clínicas de los casos descritos de enfermedad de Still del adulto que han precisado trasplante hepático

	Dino et al ⁵	McFarlane et al ⁶	Yamanaka et al ⁷	Taccone et al ⁸	Terán et al
Año	1991	1997	2003	2008	2009
Edad	44 años	21 años	20 años	28 años	23 años
Sexo	Mujer	Varón	Mujer	Mujer	Varón
Momento del diagnóstico de Still	Pre-TOH	1 mes pre-TOH	3 años pre-TOH	1 mes pre-TOH	Post-TOH
Potenciales hepatotóxicos previos al FHA	AAS	Paracetamol	No	No	Paracetamol, AINE, antibióticos
Inmunosupresores previos del TOH	No	Metilprednisolona 1 g/día (48 h)	Prednisolona 15 mg/día	<ul style="list-style-type: none"> ● Prednisolona 8 mg/ No día ● Metilprednisolona 500 mg/día (24 h.) 	
Tipo de injerto	Donante cadáver	Donante cadáver	Donante vivo emparentado	Donante cadáver	Donante cadáver
Histología del hígado explantado	<ul style="list-style-type: none"> ● Necrosis submasiva ● Infiltrado inflamatorio inespecífico con células multinucleadas 	<ul style="list-style-type: none"> ● Necrosis masiva ● Infiltrado linfocítico moderado 	<ul style="list-style-type: none"> ● Necrosis masiva con escasos remanentes hepatocitarios periportales 	<ul style="list-style-type: none"> ● Necrosis masiva ● Infiltrado inflamatorio inespecífico 	<ul style="list-style-type: none"> ● Necrosis submasiva ● Infiltrado denso linfoplasmocitario
Evolución	Fallecimiento a las 48 h, debido a CID y HIC	Rechazo agudo (Tto: OKT3)	<ul style="list-style-type: none"> ● Rechazo agudo (Tto: metilprednisolona) ● Estenosis arteria hepática (Tto: ATP) ● Reactivación Still decimocuarto mes post-TOH (Tto: metilprednisolona) 	Buena evolución	Reactivaciones Still: <ul style="list-style-type: none"> ● Octavo día post-TOH (Tto: ↑ dosis prednisona) ● Cuarto mes post-TOH (Tto: ↑ dosis prednisona) ● Sexto mes post-TOH (Tto: anakinra)
Seguimiento posterior	–	2 meses	2 años	1 año	2 años
Inmunosupresión actual	–	<ul style="list-style-type: none"> ● Tacrolimus ● Prednisona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tacrolimus ● Prednisona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tacrolimus ● Prednisona 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tacrolimus ● Anakinra

AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; ATP: angioplastia transluminal percutánea; CID: coagulación intravascular diseminada; FHA: fallo hepático agudo; HIC: hemorragia intracraneal; TOH: trasplante ortotópico hepático; Tto.: tratamiento.

trasplante hepático. En este sentido, nuestro caso es el único de los 5 casos descritos que ha necesitado añadir nuevos inmunosupresores para controlar la enfermedad post-TOH.

Bibliografía

1. Efthimiou P, Paik PK, Bielory L. Diagnosis and management of adult onset Still's disease. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:564–72.
2. Reginato AJ, Schumacher Jr HR, Baker DG, O'Connor CR, Ferreiros J. Adult onset Still's disease: Experience in 23 patients and literature review with emphasis on organ failure. *Semin Arthritis Rheum.* 1987;17:39–57.
3. Masson C, Le Loëjt, Lioté F, Renou P, Dubost JJ, Boissier MC, et al. Adult Still's disease: Part I. Manifestations and complications in sixty-five cases in France. *Rev Rhum Engl Ed.* 1995;62:748–57.
4. Pouchot J, Sampalis JS, Beaudet F, Carette S, Décaray F, Salusinsky-Sternbach M, et al. Adult Still's disease: Manifestations, disease course, and outcome in 62 patients. *Medicine (Baltimore).* 1991;70:118–36.
5. Dino O, Provenzano G, Giannuoli G, Sciarrino E, Pouvet M, Pagliaro L. Fulminant hepatic failure in adult onset Still's disease. *J Rheumatol.* 1996;23:784–5.
6. McFarlane M, Harth M, Wall WJ. Liver transplant in adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1997;24:2038–41.
7. Yamanaka J, Saito S, Kuroda N, Hirano T, Fujimoto J. Successful living related liver transplantation for adult Still's disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:1109–10.
8. Taccone FS, Lucidi V, Donckier V, Bourgeois N, Decaux G, Vandergheynst F. Fulminant hepatitis requiring MARS and liver transplantation in a patient with Still's disease. *Eur J Int Med.* 2008;19:e26–8.
9. Yamaguchi M, Ohta A, Tsunematsu T, Kasukawa R, Mizushima Y, Kashiwagi H, et al. Preliminary criteria for classification of adult Still's disease. *J Rheumatol.* 1992;19:424–30.
10. Fautrel B, Zing E, Golmard JL, Le Moel G, Bissery A, Rioux C, et al. Proposal for a new set of classification criteria for adult-onset still disease. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:194–200.
11. Assy N, Schlesinger S, Hussein O. Acute hepatitis with extremely high ferritin levels and Still's disease. *J Hepatol.* 2001;35:830–1.
12. Wouters JM, Van de Putte LB. *Q J Med.* 1986;61:1055–65.
13. Riera Alonso E, Olivé Marqués A, Sallés Lizarzaburu M, Holgado Pérez S, García Casares E, Tena Marsà X. Enfermedad de Still del adulto: revisión de 26 casos. *Med Clin (Barc).* 2007;129:258–61.
14. Andrés E, Kurtz JE, Perrin AE, Pflumio F, Ruellan A, Goichot B, et al. Retrospective monocentric study of 17 patients with adult Still's disease, with special focus on liver abnormalities. *Hepatogastroenterology.* 2003;50:192–5.
15. Andrade RJ, Lucena MI, Fernández MC, Peláez G, Pachkoria K, García-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: An analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. *Gastroenterology.* 2005;129:512–52.
16. Fitzgerald AA, Leclercq SA, Yan A, Homik JE, Dinarello CA. Rapid responses to anakinra in patients with refractory adult-onset Still's disease. *Arthritis Rheum.* 2005;52:1794.
17. Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: Experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:842.
18. Vasques Godinho FM, Parreira Santos MJ, Canas da Silva J. Refractory adult onset Still's disease successfully treated with anakinra. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:647.
19. Kötter I, Wacker A, Koch S, Henes J, Richter C, Engel A, et al. Anakinra in patients with treatment-resistant adult-onset Still's disease: Four case reports with serial cytokine measurements and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2007;37:189–97.
20. Kovarik JM, Burtin P. Immunosuppressants in advanced clinical development for organ transplantation and selected autoimmune diseases. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2003;8:47–62.