



**UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**CARRERA DE MEDICINA**

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

**“HEPATITIS FULMINANTE AUTOINMUNE”**

Requisito previo para optar por el Título de Médico.

**Autor:** Paredes Pintado, Julio César

**Tutor:** Dr. Esp. Vilaña Icaza, Juan Carlos

**Ambato – Ecuador**

**Octubre, 2016**

## **APROBACIÓN DEL TUTOR**

En mi calidad de Tutor del Análisis de Caso Clínico con el tema: “**HEPATITIS FULMINANTE AUTOINMUNE**”, de Julio César Paredes Pintado, estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del Jurado examinador, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, Septiembre 2016

EL TUTOR

.....  
Dr. Esp. Vilaña Icaza, Juan Carlos

## **AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO**

Los criterios emitidos en el Análisis de Caso Clínico sobre: “**HEPATITIS FULMINANTE AUTOINMUNE**”, como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones son de mi exclusiva responsabilidad, como autor del presente trabajo.

Ambato, septiembre del 2016.

EL AUTOR

.....  
Paredes Pintado, Julio César

## **DERECHOS DE AUTOR**

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este Análisis de Caso Clínico o parte de un documento disponible para su lectura, consulta y procesos de Investigación.

Cedo los derechos en línea patrimoniales de mi Análisis de Caso Clínico con fines de difusión pública; además apruebo la reproducción de este Análisis de Caso Clínico dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Septiembre del 2016

**EL AUTOR**

.....  
Paredes Pintado, Julio César

## **APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR**

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema “**HEPATITIS FULMINANTE AUTOINMUNE**” elaborado por Paredes Pintado Julio César, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, octubre 2016

Para constancia firman:

-----  
PRESIDENTE/A

-----  
1er VOCAL

-----  
2do VOCAL

## **DEDICATORIA**

A mi familia ente importante en cada uno de mis días, a mis maestros, amigos, quienes creyeron ciegamente en mí y me supieron apoyar cada acción emprendida así como a superarme en cada error.

Julio César Paredes Pintado

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios por ser mi fortaleza en cada uno de mis días así como el gestor de cada decisión tomada.

A mi madre por su, ejemplo, sacrificio, amor, y ser la protagonista de este logro, que con su apoyo incondicional y desinteresado ha logrado diariamente darme el ánimo y valentía para seguir.

A mis queridos Abuelitos por su paciencia, amor, comprensión, por ser mi fortaleza, el pilar importante en mi vida ayudándome y motivándome a dar siempre lo mejor de mí.

A mis amigos, que compartieron cada experiencia durante esta larga travesía.

A mis docentes por infundir confianza así como conocimientos al compartir experiencias, con su tiempo y entrega.

A mi querida Universidad que en cuyas aulas aprendí lecciones eternas de honor y de gloria.

Julio César Paredes Pintado

## ÍNDICE GENERAL

APROBACIÓN DEL TUTOR.....	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO .....	iii
DERECHOS DE AUTOR .....	iv
APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA .....	vi
AGRADECIMIENTO .....	vii
ÍNDICE GENERAL.....	viii
RESUMEN EJECUTIVO .....	x
INTRODUCCIÓN .....	1
OBJETIVOS .....	2
OBJETIVO GENERAL .....	2
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	2
RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES .....	3
DESARROLLO .....	4
PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO .....	4
DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO .....	7
ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD.....	8
IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS.....	9
CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA .....	34
PROPUESTA DE TRATAMIENTO.....	35
CONCLUSIONES .....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	37
ANEXOS .....	42



ANEXO 1: EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE LA PACIENTE.....	42
ANEXO 2: FUNCIONES DEL HÍGADO .....	47
ANEXO 3: TABLA DE TRASPLANTES DURANTE EL 2016 EN EL ECUADOR.....	47

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO  
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE MEDICINA

**“HEPATITIS FULMINANTE AUTOINMUNE”.**

**Autor:** Paredes Pintado, Julio César

**Tutor:** Dr. Esp. Vilaña Icaza, Juan Carlos

**Fecha:** Septiembre, de 2016

**RESUMEN**

La hepatitis autoinmune (HAI) es una patología cuyas formas de presentación clínica oscilan desde formas asintomáticas, hasta formas de hepatitis aguda que en algunos casos pueden abocar a una hepatitis fulminante, puede presentarse de curso generalmente progresivo llegando a la cronicidad, con períodos fluctuantes de mayor o menor actividad que afecta a niños y adultos de cualquier edad, fundamentalmente del sexo femenino. Su prevalencia es relativamente baja, afectando alrededor del 0,02% de la población. Aunque la etiología exacta no es completamente conocida, se aduce que la HAI está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno de la inmunorregulación. Además se describe a la falla hepática aguda grave como hepatitis fulminante debido a su condición de rápido deterioro multiorgánico. Es un síndrome poco frecuente y se caracteriza por una falla grave en la función hepática en ausencia de enfermedad preexistente. La historia natural de la falla hepática fulminante es relativamente corta (días a meses); este es un tipo de presentación poco conocido.

El presente caso es sobre una paciente joven, agricultora, sin comorbilidades, ni antecedentes familiares, sin hábitos tóxicos, que se presenta con un cuadro agudo de con dolor abdominal sin causa aparente, al examen físico, presenta ictericia, en paraclínica pruebas hepáticas alteradas con ECO hepático que reporta hepatomegalia, con pruebas para hepatitis A, B, C, negativas, con pruebas ANA, ANTI-ANA positivas que finalizó con la muerte de la paciente.

**PALABRAS CLAVES:** HEPATITIS\_FULMINANTE, AUNTOINMUNE, PATOLOGÍA, REACCIÓN\_INMUNE.

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO  
FACULTY OF HEALTH SCIENCES  
CAREER OF MEDICINE

"FULMINANT HEPATITIS AUTOIMMUNE".

**Author:** Walls painted, Julius Caesar

**Tutor:** Dr. Esp. Icaza Vilaña, Juan Carlos.

**Date:** September, 2016

**SUMMARY**

The hepatitis autoimmune (HAI) it is a pathology whose forms of clinical presentation oscillate from asymptomatic forms, until forms of sharp hepatitis that can meet to a fulminating hepatitis in some cases, it can be presented of generally progressive course arriving to the chronicity, with fluctuating periods of bigger or smaller activity that affects children and adults of any age, fundamentally of the feminine sex. Their prevalence is relatively low, affecting around the population's 0,02%. Although the exact etiology is not totally well-known, one adduces that the HAI is mediated by an immune reaction in front of autoantígenos hepatocitarios in the context of a dysfunction of the inmunorregulación it is Also described to the serious sharp hepatic flaw as fulminating hepatitis due to its condition of express deterioration multiorgánico. It is a not very frequent syndrome and it is characterized by a serious flaw in the hepatic function in absence of illness preexistente. The natural history of the fulminating hepatic flaw is relatively short (days to months); this it is a not very well-known presentation.

The present case is on a young, farming patient, without comorbilidades, neither family records, without toxic habits that it is presented with a sharp square of with apparent groundless abdominal pain, to the physical exam, it presents jaundice, in paraclínica tests altered liverworts with hepatic ECO that reports hepatomegalia, with tests for hepatitis A, B, C, negative, with tests ELL, positive ANTI-ELL that concluded with the patient's death.

**PASSWORDS:** FULMINANT\_HEPATITIS, AUTOIMMUNE, PATHOLOGY, IMMUNE\_RESPONSE.

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis es una inflamación del hígado, como consecuencia de ésta se bloquea el paso de la bilis que produce el hígado al descomponer la grasa, y se altera la función del hígado de eliminar las toxinas de la sangre, de producir diversas sustancias importantes y de almacenar y distribuir la glucosa, vitaminas y minerales<sup>2</sup> (anexo 2). La infección está producida por varios tipos de virus y por ello se caracterizan la hepatitis A, B, C, D y E según el tipo de virus causante en cada caso, además de otras hepatitis causadas por otros agentes infecciosos, tóxicos, ciertos fármacos y la Autoinmune<sup>1</sup>. La Hepatitis autoinmune (AIH) comprende un grupo de trastornos inflamatorios identificados por la presencia de autoanticuerpos en la circulación sanguínea e incremento de las concentraciones séricas de globulinas. No se ha esclarecido la patogenia de la enfermedad, aunque se piensa que la predisposición genética en los individuos susceptibles tarde o temprano desencadena un proceso inmunitario dirigido contra los hepatocitos. Entre los múltiples factores desencadenantes que se sospechan en las personas con predisposición genética están las toxinas y los agentes infecciosos. El trastorno inflamatorio puede producir necrosis hepatocelular y colapso o fibrosis. La enfermedad se presenta en todos los grupos raciales y en todos los grupos de edad pero es más frecuente en mujeres que en los varones con una proporción de 6:1. Es la causa del 5.9% de los trasplantes hepáticos que se llevan a cabo en los Estados Unidos. Correlacionando conjuntamente con la Hepatitis fulminante de la cual la incidencia es difícil de establecer y en muchos países no existen datos epidemiológicos relacionados con esta entidad<sup>1</sup>.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Analizar la calidad de la conducta seguida ante la presentación de la patología basados en protocolos establecidos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Evaluar la calidad de manejo en el segundo nivel de atención.
- Determinar la oportunidad en la realización de los exámenes complementarios para el diagnóstico de certeza.

## **RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES**

Historia clínica (documento Médico Legal), del cual se obtuvo todos los datos del paciente, atención médica, exámenes complementarios y tratamientos, ofreciendo de manera cronológica y detallada, el manejo de la paciente.

Revisión bibliográfica: se empleó información ofrecida en libros de medicina interna, ensayos clínicos y estudios de actualización.

## **DESARROLLO**

### **PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO**

Paciente de 18 años de edad, nacida en Pilahuin y residente en (San Antonio), indígena, soltera, instrucción secundaria incompleta (tercer año de bachillerato), lateralidad diestra, católica, grupo sanguíneo desconoce.

No posee antecedentes patológicos personales, presenta antecedentes quirúrgicos por una fractura de tibia y peroné del lado izquierdo, debido a un accidente de tránsito hace 15 años, no posee alergias, y sin antecedentes patológicos familiares

Mantiene hábitos alimentarios ricos en verduras y hortalizas, no consume alcohol, tabaco o drogas. Con estatus socioeconómico tipo D.<sup>30</sup>

Acude al servicio de emergencias por presentar dolor abdominal tipo cólico de aproximadamente 2 meses de evolución el cual se exagera, sin causa atribuible, localizado en epigastrio e irradiado hacia hipondrio derecho, que se acompaña de ictericia además de vómito de características amarillentas y sin alza térmica, al examen físico, se evidencia ictericia generalizada, cardiopulmonar normal, abdomen doloroso a la palpación en epigastrio.

Exámenes complementarios de ingreso reportan leucocitos  $4.21 \times 10^3$  Neutrófilos 85.0% Linfocitos 11.3% Hb: 10.2 g/dL, Hto: 31.7% Plaquetas:  $263 \times 10^3$ /uL. Química sanguínea: Urea 21.3mg/dL, Glucosa: 87.6mg/dL, Creatinina 0.55mg/dL, Bilirrubina Total 3.76 mg/dL, Bilirrubina Directa: 3.41mg/dL Proteínas totales 6.55 g/dL, Albumina 2.28g/dL TGO 844.0 U/L, TGP 116.0U/L, Amilasa 318 U/L, Lipasa 803.4 U/L Fosfatasa Alcalina 743 U/L, PCR: 4.57 mg/L Gama GT 356 U/L

Con dichos resultados paciente es ingresada al servicio de Cirugía General con un diagnóstico de Pancreatitis de origen biliar, Coledocolitiasis y colangitis en donde permanece hospitalizada por 13 días, durante su hospitalización se realiza ECO de Hígado y vías biliares que reporta Hígado graso, colecistitis, colelitiasis, vía biliar no

dilatada, ascitis de 600cc, útero y ovarios normales posteriormente se solicitó una Colangio-Resonancia dando como resultado: Hepatomegalia, colelitiasis, imágenes sugestivas de pancreatitis, ascitis, derrame pleural bilateral y vía biliar no dilatadas. Se realizaron nuevos exámenes de laboratorio los cuales reportaron resultados de: Biometría Hemática: Hb 6.9 g/dL, Hto: 23.9% Plaquetas: 281 x 10<sup>3</sup> U/L Bilirrubina total: 11.6 mg/dL, Bilirrubina Directa: 10.55 mg/dL, TGO 382.3 U/L, Amilasa 143 U/L, Fosfatasa Alcalina 207 U/L, Albumina 1.20 g/dL, se realiza interconsulta para el servicio de Terapia Intensiva quien recomienda la realización de una CPRE (Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) por diagnóstico de Coledocolitiasis más colangitis, además decide la transfusión de dos unidades de plasma Fresco Congelado, posteriormente se realiza interconsulta para el servicio de Gastroenterología, quien valora al paciente y solicita marcadores virales para Hepatitis A, B, C siendo el resultado de estos negativos, así como se evidencia tiempos de coagulación prolongados >3 segundos, se solicita TAC donde se informa no dilatación de vía biliar, páncreas edematoso y ascitis. Razón por lo cual se solicita análisis de líquido ascítico teniendo como resultado Color: Amarillento, Aspecto: Ligeramente turbio, Píocitos por campo: 15-17, Eritrocitos por campo 1-3, Bacterias Escasas, Volumen 6.5 ml, Mononucleares: 66%, Polinucleares: 34%, Glucosa 61.1 mg/dL, Proteínas Totales 2.17 g/dL, Albumina 0.57 g/dL, Amilasa 525 U/L, Deshidrogenasa láctica (LDH) 440 U/L(exudado), con estos valores se realiza el Gradiente Albúmina Suero-Ascitis (GASA) obteniendo como resultado 0.63 con un gradiente <1.1 descartando hipertensión portal.

Paciente con mal estado general, razón por lo cual se decide el traslado de la misma al servicio de medicina interna, área de Gastroenterología.

En el área de Gastroenterología se solicitan nuevamente exámenes de laboratorio reportando valores que no tiene mucha variabilidad con los de inicio, es manejada con Lactulosa como medida anti-encefalopatía, y N-acetilcisteína para manejo de la hepatopatía, además se solicitan marcadores infecciosos Epstein Baar ANTI IgG (VCA) 360,2 U/ML y Epstein Baar ANTI IgM 7,1 U/mL, con lo cual se realiza junta médica con especialistas del área de Medicina Interna y se decide empezar con tratamiento con Corticoides y solicitan marcadores para enfermedades autoinmune teniendo como resultados Anticuerpos Antinucleares (ANA) 7,4 Anticuerpos



Musculo Liso (ASMA) 1:20 con lo cual se determinó Hepatitis Fulminante Autoinmune, se empieza con los trámites para Transferencia a Hospital de tercer nivel sin obtener respuesta alguna, paciente en mal estado general sin mejoría alguna , aun por el tratamiento propuesto paciente fallece con el diagnóstico antes mencionado

## **DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO**

Se puede considerar como factores de riesgo para la hepatitis fulminante autoinmune a los siguientes:

### **Edad y Sexo**

El número de nuevos casos anuales en los estados europeos es de 0,1-1,9/100.000 habitantes. La prevalencia de la enfermedad es aproximadamente de 2-17/100.000 habitantes. Aunque la enfermedad puede aparecer a cualquier edad, el diagnóstico se suele realizar con una frecuencia algo mayor en pacientes jóvenes con edades entre los 10 y 30 años. La HAI aparece en todos los grupos étnicos y que afecta a ambos sexos, aunque las mujeres la padecen con mayor frecuencia con una relación de 6:1.

### **Exposición a productos químicos (Fungicidas y plaguicidas)**

La exposición a plaguicidas, ya sea durante su formulación, producción o utilización puede tener efectos adversos en la salud y el medio ambiente. Estos efectos no siempre están relacionados con lesiones inmediatas y aparentes, sino que pueden tardar incluso años en manifestarse. Aunque la población en general está expuesta a este tipo de compuestos, los agricultores se constituyen en un grupo de alto riesgo y por lo tanto requieren de estudios de biomonitorización para evaluar las enfermedades agudas y crónicas ocasionadas por la exposición a plaguicidas.

En el caso presentado la economía se basaba principalmente en la agricultura, específicamente en el cultivo de papas, las cuales mediante recolección de datos se evidencio el uso de un pesticida perteneciente a la familia de los Carbamatos el Carbofurano cuyo nombre comercial es el Furadan o Curater, el cual es utilizado para el control del gorgojo andino presente en la región. Conocido mundialmente por sus altos niveles de toxicidad los cuales se presentan de forma inmediata así como a largo plazo, produciendo daños tanto en la genética como en la reproducción, distintos tipos de cáncer, dermatitis y otros problemas cutáneos, así como trastornos neurológicos.<sup>31</sup>

## **ANÁLISIS DE LOS FACTORES RELACIONADOS CON LOS SERVICIOS DE SALUD**

La atención médica por parte del primer nivel de atención fue de difícil acceso, por la falta de turnos en el mismo, los cuales se obtienen a través de llamada al Call Center, además del lugar geográfico de procedencia, teniendo de esta forma el servicio de salud público más cercano a su domicilio a un tiempo de 45 minutos y a un servicio privado a 2 horas, que conjuntamente con las condiciones socioeconómicas no permitieron una atención oportuna por parte de un profesional en el inicio del cuadro clínico. Una vez exacerbado el cuadro clínico paciente acude al primer nivel de atención de la red pública, en regulares condiciones donde se decide su transferencia a la atención del segundo nivel para diagnóstico y tratamiento.

En el segundo nivel de atención es valorada por las diferentes especialidades comprometidas dentro del cuadro clínico de igual forma se propone el mejor tratamiento a recibir, además se solicita transferencia a hospital de tercer nivel existiendo retrasos en la respuesta. Paciente a pesar de tratamiento y cuidados no mejora falleciendo durante su hospitalización

## IDENTIFICACIÓN DE PUNTOS CRÍTICOS

El difícil acceso a una consulta en el primer nivel de atención de salud pública conjuntamente con la situación geográfica del domicilio y las condiciones socioeconómicas bajas no permitieron una atención oportuna por parte de un profesional de salud en el inicio del cuadro clínico, una vez establecido en el segundo nivel los exámenes necesarios y un diagnóstico, existió un retraso en la respuesta para la obtención de transferencia a Hospital de tercer nivel.

La hepatitis es una inflamación del hígado, como consecuencia de ésta se bloquea el paso de la bilis que produce el hígado al descomponer la grasa, y se altera la función del hígado de eliminar las toxinas de la sangre, de producir diversas sustancias importantes y de almacenar y distribuir la glucosa, vitaminas y minerales. La infección está producida por varios tipos de virus y por ello se caracterizan la hepatitis A, B, C, D y E según el tipo de virus causante en cada caso. La Hepatitis A (infecciosa) y se contagia por vía oral y fecal a través de ciertos alimentos (crustáceos), agua o materiales contaminados. Entre el contagio y la aparición de síntomas (período de incubación) transcurren de 15 a 50 días. La Hepatitis B (sérica) se contagia por la sangre (sangre o agujas contaminadas), por el semen, saliva o lágrimas y secreciones vaginales a través de heridas o mucosas. También se transmite a través de la placenta al feto, y a través de contactos sexuales<sup>8</sup>. La C y D son de características oportunistas, Además de otros agentes infecciosos (virus como el virus del sarampión, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, etc.), así como tóxicos, ciertos fármacos (metildopa, diclofenaco, interferón, atorvastatina dosis exageradas a las 100mg/kg/día, y nitrofurantoínas utilizado en pacientes con daños hepáticos preexistentes, entre otros). Pudiendo desarrollar cualquiera de estos una evolución al fallo fulminante<sup>9</sup>.

El fallo hepático fulminante (FHF) se produce como resultado de una destrucción masiva del parénquima hepático, que puede tener lugar por mecanismos diversos (mediados inmunológicamente o por daño directo del hepatocito), y cuyo origen puede depender de diversos factores causas. Tras la necrosis hepatocitaria inicial, la puesta en marcha de mecanismos reparadores habituales, como es la regeneración hepatocitaria, no es capaz de compensar la pérdida de función que genera la primera, apareciendo, consecuentemente, los signos de insuficiencia hepatocelular. El

desarrollo de estos signos depende de varios hechos que tienen en lugar en los casos de necrosis hepatocitaria masiva, tales como la incapacidad para sintetizar un gran número de proteínas, entre las que destacan los factores de coagulación (con excepción del factor VIII), y por un descenso progresivo y notable en las funciones de depuración de elementos tóxicos (mayoritariamente de origen intestinal) así como en la capacidad hepática para regular elementos esenciales en el control del medio interno, como puede ser el metabolismo de los hidratos de carbono. El resultado final de esta cadena de hechos es el desajuste del equilibrio homeostático, y el inicio de manifestaciones en diversos órganos y sistemas cuyo buen funcionamiento dependen del mismo, destacando alteraciones en la función del SNC que llevan a la encefalopatía hepática, trastornos hemorrágicos dependientes del déficit de factores de coagulación, o hipoglucemias mantenidas debidas a la disminución en las reservas de glucógeno hepático y a la alteración en los mecanismos de neoglucogénesis que habitualmente se producen en el hígado<sup>15</sup>. Aunque, por definición, el fallo hepático fulminante aparece siempre en pacientes sin evidencia de enfermedad hepática previa, en ocasiones, este síndrome puede ser la forma de debut clínico de enfermedades de curso evolutivo crónico que hasta entonces han permanecido asintomáticas, como puede ser el caso de la hepatitis autoinmune, la sobreinfección delta sobre un portador crónico del virus de la hepatitis B o la enfermedad de Wilson<sup>16</sup>. La importancia clínica de este síndrome depende de su elevada mortalidad a corto plazo: globalmente dos tercios de los pacientes pueden llegar a fallecer en el curso natural del mismo. Sin embargo, a diferencia de lo que acontece en los pacientes con hepatopatías crónicas, en el FHF, si cesa la necrosis hepatocitaria, se inicia la regeneración de los hepatocitos y el paciente es capaz de superar la fase de máximo deterioro de función hepática, el cuadro es potencialmente reversible, siendo habitualmente completa la recuperación tanto funcional como estructural del parénquima hepático<sup>16</sup>.

La etiología del fallo hepático fulminante es diversa, con una contribución proporcional variable de los diferentes factores etiológicos en función de la prevalencia de los mismos en las distintas áreas geográficas. En su conjunto, las hepatitis víricas son responsables de la mayor parte de los casos de hepatitis fulminantes, seguidas por las hepatitis tóxicas y las relacionadas con las tomas de

fármacos. A continuación señalaremos las principales etiologías del fallo hepático fulminante<sup>22</sup>.

**HEPATITIS VÍRICAS AGUDAS:** Las hepatitis víricas agudas constituyen una de las principales causas de fallo hepático fulminante. En algunas series, los virus son responsables de hasta tres cuartas partes de los casos. Se observan diferencias geográficas en porcentaje de participación de cada uno de ellos en función de su prevalencia en el lugar<sup>22</sup>.

**HEPATITIS A.** El riesgo de evolución clínica fulminante en el caso de la hepatitis A es muy bajo (1 caso por cada 1000-10000 hepatitis agudas). Del conjunto de las hepatitis víricas que pueden evolucionar como una hepatitis fulminante es la que tiene el mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia que ronda el 40 %<sup>15</sup>.

**HEPATITIS B.** Hasta un 1 % de las hepatitis agudas B sintomáticas pueden evolucionar como una hepatitis fulminante. En la mayoría de las series publicadas, el virus de la hepatitis B, solo o en coinfección-sobreinfección con el virus delta, es el principal virus implicado en casos de fallo hepático fulminante, especialmente en zonas donde la prevalencia de infección por este virus es más alta, como ocurre en los países del área Mediterránea. El pronóstico es peor que en los casos de hepatitis A, con tasas de supervivencia de un 20-30 %. La mayoría de los casos incide en personas jóvenes, muchos de ellos con factores de riesgo de exposición al virus: adictos a drogas o en parejas sexuales de portadores crónicos del virus. Las mujeres podrían tener un mayor riesgo. Se han descrito, igualmente, casos tras transfusiones o transmisión nosocomial. De igual modo, también se ha observado la reactivación del virus, con evolución clínica fulminante, en pacientes portadores crónicos sin datos de replicación vírica, y que habían sido sometidos a tratamiento inmunosupresor o con quimioterapia antineoplásica, y, menos frecuentemente, de forma espontánea. En algunos casos, la fuente de infección son portadores crónicos de variedades mutantes del virus B (mutantes de la región del precore), en los que aparentemente no hay replicación vírica (HbeAg -/antiHBe +) debido a que la citada mutación impide la correcta codificación del antígeno “e” (HbeAg). El diagnóstico de la hepatitis aguda por virus B se realiza habitualmente por la presencia de anticuerpos frente al core de clase Ig M (AntiHBc IgM), dado que hasta en un 20 % de las hepatitis B fulminantes el antígeno de superficie del virus (HbsAg) no es detectable por los métodos

convencionales, debido a que los mecanismos inmunológicos, responsables de la necrosis hepatocitaria, producen una rápida eliminación del mismo. Este hecho explica la baja tasa de reinfección del injerto cuando se realiza un trasplante urgente en una hepatitis fulminante por virus. **VIRUS DELTA:** El virus delta es un virus RNA defectivo que requiere la presencia del virus de la hepatitis B para su replicación. La coexistencia de ambos virus puede llevarse a cabo de dos formas: como **COINFECCIÓN**, en la que ambos son adquiridos de forma simultánea en un paciente previamente sano, o como **SOBREINFECCIÓN**, en la que el virus de la hepatitis delta infecta a un paciente que previamente era portador crónico del virus de la hepatitis B. Desde el punto de vista clínico, la hepatitis fulminante por coinfección con el virus delta es similar a la que acontece por el virus de la hepatitis B solo, pero con la peculiaridad de que la coinfección por el virus delta aumenta notablemente el riesgo de que la hepatitis B tenga un curso clínico fulminante. Sin embargo, el pronóstico no es peor que cuando acontece sólo la infección por el virus B. Entre un 50 y un 75 % de los casos de hepatitis fulminante por virus delta se producen en coinfección por el virus de la hepatitis B. Los casos de **SOBREINFECCIÓN** por el virus delta presentan un comportamiento clínico y pronóstico diferente. La mortalidad de la hepatitis fulminante por virus delta, en esta circunstancia, puede ser más elevada que cuando se produce una coinfección. Además, en los pacientes que sobreviven al fallo hepático fulminante debido a sobreinfección por el virus delta, la evolución a hepatitis crónica es la regla, y el riesgo de desarrollo de cirrosis, muy elevado. Proporcionalmente, su contribución a las hepatitis fulminante por virus delta es menor (un 25-50% de las hepatitis fulminantes por virus delta se producen por sobreinfección). La población de mayor riesgo, en nuestro medio, son los adictos a drogas por vía parenteral<sup>17</sup>.

**HEPATITIS E.** Hasta su clonación en el comienzo de la pasada década, este virus era el agente responsable de las denominadas hepatitis noA, noB de transmisión entérica, cursando frecuentemente como brotes epidémicos en zonas poco desarrolladas como India, Pakistán y otras áreas del norte de África, aunque también aparecen casos esporádicos. La principal peculiaridad de este virus RNA es el elevado riesgo de evolución como hepatitis fulminante cuando afecta a mujeres embarazadas, especialmente durante el tercer trimestre. En algunos de los brotes epidémicos acontecidos, hasta el 22 % de las mujeres embarazadas afectadas presentaron un

curso clínico fulminante o subfulminante. En consecuencia, éste es uno de los principales agentes responsables de hepatitis fulminante en las citadas áreas. Con excepción de su especial agresividad durante el embarazo, su comportamiento clínico es muy parecido al de la hepatitis A, con la que comparte también su mecanismo de transmisión fecal-oral y su evolución hacia la resolución en fase aguda (no evoluciona hacia la hepatitis crónica ni existe el estado de portador crónico). El virus puede ser detectado por técnicas de biología molecular en las heces de los pacientes en fase aguda. En la actualidad se dispone también de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos frente al mismo<sup>18</sup>.

**HEPATITIS C** Este virus RNA, clonado por primera vez a finales de los años 80, es responsable de la mayor parte de los casos de hepatitis noA, noB relacionados con transfusiones o de pacientes con factores de riesgo de exposición a sangre (drogadictos, hemofílicos), y de hasta un 50 % 8 de las hepatopatías crónicas noA, noB en pacientes sin antecedentes de exposición parenteral conocida al virus. El hecho clínico más trascendental de la adquisición de este virus, tanto en las formas esporádicas como en las formas relacionadas con transfusiones, es la gran frecuencia con la que evoluciona a la cronicidad, de la que deriva su morbilidad por el riesgo de transformación cirrótica. Por el contrario, parece que su evolución a la hepatitis fulminante es muy infrecuente, al menos eso se deduce por la poca incidencia que se ha observado en los casos relacionados con transfusiones.. Sin embargo, el papel jugado por el mismo al respecto ha sido motivo de controversia, ya que, en diferentes series europeas, entre un 20 y un 40 % de los casos de hepatitis fulminantes esporádicas son catalogadas como hepatitis noA, noB y, aunque los estudios serológicos llevados a cabo sobre sueros congelados indican que la tasa de positivos frente al virus c es baja, no es menos cierto que el período ventana de seroconversión durante la fase aguda de infección puede ser amplio. Por ello, su cuota real de participación en el grupo de las hepatitis fulminantes con marcadores serológicos negativos (hepatitis noA,noB,noC) solo puede ser determinada con pruebas sensibles de infección aguda (reacción en cadena de la polimerasa). En este sentido, los resultados de los estudios llevados a cabo en EEUU y Europa mediante el uso de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para la detección del RNA del virus de la hepatitis (RNA-VHC), parecen confirmar el escaso papel jugado por el mismo



en la etiología del fallo hepático fulminante. Sin embargo, estudios realizados en Japón con la misma finalidad parecen atribuir al virus C algún papel etiológico<sup>15</sup>.

**OTROS AGENTES VÍRICOS.** Otros agentes víricos, además de los virus considerados como hepatotropos, pueden provocar lesión hepática, habitualmente leve y con escasas manifestaciones, en el contexto de una infección sistémica.

a) Virus Herpes simple tipo 1 y 2: La lesión hepática es poco frecuente y suele ocurrir en el contexto de infecciones generalizadas que generalmente afectan a pacientes inmunodeprimidos. Estos virus ejercen un efecto citopático sobre las células hepáticas, por lo que la histología refleja, en las formas severas, la existencia de una necrosis masiva, frecuentemente hemorrágica y con escaso componente inflamatorio. Es posible detectar inclusiones intranucleares en los hepatocitos. La sospecha diagnóstica de infección por estos virus obliga a iniciar tratamiento con aciclovir intravenoso. 9 b) Virus Varicela-Zoster: Como en el caso del herpes simple, la hepatitis fulminante secundaria a infección por el virus Varicela-Zoster es rara, y suele acontecer en pacientes inmunodeprimidos con infección generalizada. Es frecuente la coexistencia de una neumonía varicelosa. También está indicado el tratamiento con aciclovir intravenoso. c) Virus de Epstein-Barr y Citomegalovirus. Son responsables de cuadros mononucleosicos, generalmente con afectación hepática leve, ligeramente más frecuente en el caso del citomegalovirus, y excepcionalmente son causa de hepatitis fulminante. A diferencia de los anteriores, su efecto sobre el hígado es menos citopático. d) Otros virus: En la pasada década se comunicó la existencia de varios casos de hepatitis fulminante con estudio serológico negativo frente a los virus de hepatitis habituales, en los que la biopsia hepática demostró la presencia de necrosis masiva y hepatocitos gigantes sincitiales, así como el hallazgo en microscopía electrónica de partículas intracitoplásmicas virales, que podrían corresponder con paramixovirus. De forma aislada, se han comunicado también casos de hepatitis fulminantes atribuibles a parvovirus B19, cosackie B y arbovirus. e). Hepatitis fulminante por virus no identificados. En las diferentes series existe una proporción de hepatitis fulminante no atribuibles a fármacos o tóxicos, en las que presumiblemente puede estar implicado un virus, pero en las que éste no es identificado. El porcentaje de estos casos en los que realmente está implicado un virus está por determinar<sup>1</sup>.

## HEPATITIS FULMINANTE POR FÁRMACOS

**HEPATITIS POR SOBREDOSIS DE PARACETAMOL** Dentro de las hepatitis inducidas por fármacos merece especial atención la provocada por sobredosis de paracetamol, habitualmente como intento de suicidio. En determinadas zonas geográficas constituye la principal causa de insuficiencia hepática fulminante. Basta con la 10 ingesta de dosis única superiores a 12 gramos para provocar una toxicidad hepática letal, aunque también está descrito el cuadro con consumos de hasta 5 gramos diarios en pacientes con antecedentes de etilismo crónico. La toxicidad del producto depende de la formación de un metabolito tóxico e inestable del mismo, que se forma por efecto de la actuación sobre el paracetamol del sistema enzimático del citocromo P450. Este metabolito tóxico es desactivado, a su vez, por conjugación con glutatión. El exceso de formación del metabolito tóxico (por sobredosis o por inducción previa del sistema enzimático del citocromo P450 con fármacos como el fenobarbital), o la disminución de las reservas corporales de glutatión, como ocurre en los pacientes desnutridos y alcohólicos crónicos, incrementa el riesgo de toxicidad. El uso precoz de N-acetil-cisteína a dosis altas resulta eficaz en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol, para prevenir la toxicidad hepática, pues aumenta las reservas hepáticas de glutatión<sup>2</sup>.

**HEPATITIS FULMINANTES POR FÁRMACOS:** La lista de fármacos implicados en el desarrollo de hepatitis fulminante es muy amplia y continúa incrementándose de forma paulatina, e incluye a casi todos los grupos farmacológicos: antidepresivos, antiinflamatorios, tuberculostáticos, etc. En muchos casos, el mecanismo de lesión depende de fenómenos inmunoalérgicos desencadenados por el fármaco o por alguno de sus metabolitos; en otros, como es el caso del paracetamol o la isoniacida, depende de la formación de metabolitos reactivos tóxicos. En su conjunto, y si exceptuamos el paracetamol, los fármacos son responsables de aproximadamente el 10-15 % de las hepatitis fulminantes. El riesgo de desarrollo de insuficiencia hepática fulminante en pacientes con hepatitis ictericas por fármacos, en su conjunto, es mayor que el que presentan los pacientes con hepatitis víricas ictericas, y se acentúa notablemente si se continúa administrando el fármaco tras los primeros síntomas de hepatotoxicidad, especialmente tras el comienzo de la ictericia<sup>14</sup>.

**INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE SECUNDARIA A TÓXICOS A/ ENVENENAMIENTO POR SETAS DEL GÉNERO AMANITA (Hongos):** El envenenamiento por consumo de setas del género Amanita (principalmente Amanita phalloides) constituye un problema relativamente frecuente en los países de nuestro entorno. Se estima que la ingesta de unos 50 gramos de estas setas puede ser suficiente para provocar la muerte. Las manifestaciones clínicas iniciales aparecen tras un 11 periodo de latencia de 6-12 horas después de la comida, en forma de náuseas, vómitos y diarreas. Los datos clínicos iniciales de hepatitis comienzan entre el 2º y 4º día, y la encefalopatía suele tener su inicio entre el 4º y 8º día<sup>14</sup>.

**EXPOSICIÓN A DISOLVENTES INDUSTRIALES:** La inhalación o ingesta de tetracloruro de carbono puede provocar un cuadro de insuficiencia hepática fulminante, habitualmente asociado a necrosis tubular aguda. En menor medida, la inhalación de tricloroetileno (componente de disolventes) también puede provocar hepatotoxicidad, actuando además como un potenciador del efecto tóxico del tetracloruro de carbono<sup>14</sup>.

**OTRAS CAUSAS DE INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA A/ NECROSIS ISQUÉMICA HEPÁTICA:** Se produce en situaciones clínicas en las que tiene lugar una reducción severa y aguda del flujo sanguíneo (arritmia grave, hipotensión severa, embolismo pulmonar y otras), siendo este hecho especialmente grave en aquellos casos en los que el flujo hepático basal puede estar afectado, como puede ocurrir en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica o con aterosclerosis severa. El estudio histológico suele mostrar en estos casos necrosis hepatocitaria de predominio en el área centrolobulillar<sup>17</sup>.

**OBSTRUCCIÓN AL DRENAJE DE LAS VENAS SUPRAHEPÁTICAS (Síndrome de Budd-Chiari)** Se produce por una obstrucción aguda de las venas suprahepáticas, que da lugar a isquemia de predominio centrolobulillar y dilatación sinusoidal. En las formas agudas y severas suele cursar con signos de insuficiencia hepática y ascitis. Este cuadro clínico puede asociarse a algunos síndromes de hipercoagulabilidad, tanto congénitos como adquiridos, y a algunas enfermedades hematológicas como la policitemia vera y la Hemoglobinuria paroxística nocturna<sup>17</sup>.

**INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA MASIVA DEL HÍGADO:** Aparece más frecuentemente en los tumores metastáticos en hígado, tanto en los de origen hematológico o de estirpe linfoide (leucemias y linfomas), como en tumores sólidos ((cáncer de mama, melanomas y otros).<sup>22</sup>

**ESTEATOSIS MICROVESICULAR:** Dentro de esta entidad anatomopatológica se distinguen tres cuadros clínicos diferentes. El síndrome de Reye es un proceso raro que suele afectar a niños con infecciones virales en los que se desarrolla un cuadro de insuficiencia hepática aguda; se ha relacionado con el empleo de ácido acetil-salicílico, aunque este último aspecto no ha sido completamente aclarado. En segundo lugar, la esteatosis aguda del embarazo, cuadro que habitualmente se da en el tercer trimestre del embarazo, y cuyo manejo terapéutico requiere la interrupción precoz del mismo, ya que ésto evita la progresión del mismo y la insuficiencia hepatocelular. Por último, se ha descrito un cuadro de insuficiencia hepatocelular asociado a esteatosis microvesicular relacionado con el uso de tetraciclinas intravenosas y con el empleo del ácido valpróico<sup>22</sup>.

**ENFERMEDAD DE WILSON.** Hasta un 25 % de los pacientes con esta rara enfermedad hereditaria caracterizada por un trastorno en el manejo del cobre pueden tener su debut clínico como una aparente hepatitis aguda. En un porcentaje de ellos el cuadro puede tener una evolución rápida hacia el fallo hepático agudo, habitualmente en asociación con hemólisis severa intravascular producida por el paso de importantes cantidades de cobre a la circulación. Suele afectar a pacientes jóvenes, en los que característicamente se observa una elevación desproporcionadamente baja de las cifras de transaminasas en relación con el grado de insuficiencia hepatocelular que presenta el paciente<sup>22</sup>.

**HEPATITIS AUTOINMUNE:** Casi una cuarta parte de los pacientes con hepatitis autoinmune se expresan clínicamente como una hepatitis aguda, con un curso clínico agresivo a medio plazo. Una pequeña parte de estos casos puede evolucionar como una insuficiencia hepática subfulminante, es una hepatitis de curso generalmente progresivo, con períodos fluctuantes de mayor o menor actividad que afecta a niños y adultos de cualquier edad, fundamentalmente del sexo femenino. Aunque la etiología exacta no es completamente conocida, se aduce que la HAI está mediada por una reacción inmune frente a autoantígenos hepatocitarios en el contexto de un trastorno

de la inmunorregulación. La hipótesis más postulada sobre la patogenia de la HAI es que un agente ambiental desencadena una cascada de hechos modulados por los linfocitos T citotóxicos dirigidos contra antígenos hepáticos en un huésped genéticamente predispuesto, dando lugar a un proceso progresivo de necroinflamación y fibrosis hepática<sup>24</sup>.

De forma simple podemos resumir que los antígenos (o en este caso autoantígenos) son procesados y presentados por las células presentadoras de antígenos (CPA), junto a las moléculas HLA tipo II, al linfocito T helper CD4. Tras el reconocimiento del antígeno por medio del receptor correspondiente (TCR), el linfocito T CD4 se activa y promueve la secreción de citocinas mediadoras de la respuesta inmune. Con el fin de buscar asociaciones entre determinados genes y su papel en la regulación de la respuesta del sistema inmune, se han estudiado los haplotipos HLA, hallándose una mayor prevalencia de los alelos HLA de clase II DR3 sobre todo en la HAI tipo I4 , y fundamentalmente en pacientes de raza blanca. Esta asociación es especialmente frecuente en las formas más graves, habitualmente observadas en niñas y mujeres jóvenes. El HLA-DR4 es más frecuente en adultos y puede asociarse a una mayor incidencia de manifestaciones extrahepáticas, un curso más leve de la enfermedad y una mejor respuesta al tratamiento con corticoides. En cuanto a la HAI tipo 2, la asociación acostumbra a ser con HLA-DRB1 y HLA-DQB14 . Es importante subrayar que la susceptibilidad genética no depende de un único gen, sino que depende de la presencia de polimorfismos en varios genes, tanto los correspondientes a la región HLA, como otros implicados en la inmunorregulación. Respecto a los autoantígenos responsables del inicio de la cascada de acontecimientos en la HAI, el principal candidato desde hace años es el receptor asialoglicoproteína, una proteína de membrana específica hepática con niveles de expresión elevados en los hepatocitos periportales. También parece estar implicada en la patogenia una disminución de las células T reguladoras. Una vez que el factor desencadenante actúa en un huésped genéticamente predispuesto, el mecanismo íntimo a través del cual se desencadena un defecto en la regulación del sistema inmune que conduce finalmente a la HAI no está bien establecido. Se han propuesto distintas hipótesis para explicar este hecho, siendo la más aceptada la del mimetismo antigénico. Según esta teoría, distintos antígenos externos compartirían secuencias de aminoácidos con antígenos propios, lo que provocaría una respuesta inmune errónea. Entre otras hipótesis que se

barajan están la formación de superantígenos (proteínas producidas por bacterias y virus con capacidad de estimular gran número de células T) y la aparición de neoepítotos (nuevos determinantes antigénicos) debido a proteínas que han sido presentadas de manera inadecuada en el timo o han sido modificadas por acción de agentes ambientales<sup>24</sup>.

La presentación clínica de la HAI es heterogénea y su curso clínico suele caracterizarse por períodos fluctuantes de mayor o menor actividad. Las formas de presentación clínica oscilan desde formas asintomáticas, hasta formas de hepatitis aguda que en algunos casos pueden abocar a una hepatitis fulminante. En una serie española reciente, un 27% de los casos de HAI debutaron en forma de hepatitis aguda y un 30% como hepatitis crónica. El 43% restante, correspondía a pacientes asintomáticos que presentaban alteraciones de la analítica hepática. En muy pocas ocasiones la enfermedad debuta como una hepatitis fulminante. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, como astenia, debilidad, disminución del rendimiento, artromialgias, y dolorimiento en hipocondrio derecho. Con menor frecuencia, la HAI se detecta por la presencia de ictericia. Cuando la enfermedad progresa pueden aparecer síntomas de hipertensión portal, como ascitis, varices esofágicas, hiperesplenismo y encefalopatía hepática. La exploración física puede ser normal o mostrar hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia e, incluso, signos de hipertensión portal cuando la enfermedad está evolucionada<sup>24</sup>.

Alrededor del 25% de los pacientes pueden presentar manifestaciones autoinmunes extrahepáticas. En comparación con la población normal, los pacientes con HAI presentan un riesgo mayor de desarrollar enfermedades autoinmunes extrahepáticas, las más frecuentes son las tiroiditis autoinmunes, la diabetes mellitus tipo 1 y el síndrome de Sjögren. Con menor frecuencia aparecen vitíligo. Hepatitis autoinmune, crioglobulinemia, pancreatitis autoinmune, artritis reumatoide, colitis ulcerosa o celiaquía, entre otros.

Por regla general, lo más frecuente es que predomine el patrón de citolisis (aumento de transaminasas), sobre el de colestasis. Un predominio de la colestasis con marcada elevación de la bilirrubina, la gammaglutamil-transpeptidasa y la fosfatasa alcalina, obliga a descartar otras entidades, como la colestasis extrahepática, hepatitis vírica colestásica, hepatotoxicidad, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante

primaria (CEP) o un síndrome de superposición de HAI con CBP o CEP. Una característica importante en la HAI es el aumento de la fracción de gammaglobulinas en la electroforesis de proteínas, causado por una proliferación policlonal de linfocitos B. La hipergammaglobulinemia se produce de forma característica a expensas de las IgG, mientras que el resto de inmunoglobulinas se mantienen dentro de la normalidad. Las inmunoglobulinas suelen disminuir con un tratamiento inmunosupresor adecuado, por lo que este parámetro se puede utilizar como un indicador para monitorizar la evolución y respuesta al tratamiento. Habitualmente, pero no siempre, existe también un aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG). El diagnóstico de HAI se confirma normalmente mediante la identificación de autoanticuerpos característicos. Éstos no son los responsables de la patogenia de la HAI, pero son importantes marcadores serológicos para el diagnóstico de la enfermedad. Una pequeña proporción de pacientes con HAI no expresan anticuerpos en el plasma o éstos van apareciendo a medida que avanza la enfermedad, de forma que tampoco se puede descartar una HAI por su ausencia o por la presencia de unos niveles circulantes bajos. Los autoanticuerpos característicos que se encuentran en los pacientes con HAI incluyen los anticuerpos antinucleares (ANA), contra el antígeno de la musculatura lisa (AML), contra los microsomas hepatorenales (anti-LKM), contra el antígeno citosólico hepático tipo 1 (anti-LC-1) y contra los antígenos hepáticos solubles (SLA/LP). Al margen de estos anticuerpos típicos, en algunos pacientes también pueden encontrarse anticuerpos atípicos como los anticitoplasmas de neutrófilos (ANCA), los anti-membranas hepáticas (LM) o los anticuerpos anti-receptores de asialoglicoproteína (ASGPR). Hasta en un 5% de pacientes con HAI se pueden detectar anticuerpos antimitocondriales (AMA), que son muy específicos de la CBP. De todos los autoanticuerpos mencionados, el anti-SLA/LP (anti-antígeno soluble hepático/pancreático) tiene la mayor precisión diagnóstica con un valor predictivo positivo de casi el 100%. Sin embargo, su prevalencia es sólo de un 10-30%. El resto de autoanticuerpos no son específicos de HAI y los títulos pueden variar considerablemente durante el transcurso de la enfermedad. Se han constatado hallazgos serológicos de HAI en pacientes con esteatohepatitis alcohólica y no alcohólica, así como en hepatitis inducidas por medicamentos y hepatitis virales agudas y crónicas. También se han referido síndromes similares a la HAI tras la ingesta de ciertos fitofármacos o tras recibir

algunas vacunas. En pacientes adultos con HAI no es seguro que los títulos de autoanticuerpos se correspondan con la respuesta al tratamiento, por lo que no es necesaria su monitorización rutinaria durante el tratamiento<sup>24</sup>.

La biopsia hepática es esencial para establecer el diagnóstico y para determinar la gravedad de la enfermedad, así como la necesidad de tratamiento. No existe, sin embargo, un patrón histológico específico o patognomónico en la HAI, siendo generalmente superponible al que se encuentra en cualquier otra hepatopatía crónica. Por esta razón, el análisis histológico no es suficiente para realizar el diagnóstico de HAI. Los hallazgos más características son un infiltrado predominante de células plasmáticas en la zona periportal, la necrosis pronunciada en la zona de la interfase, el infiltrado lobular con necrosis focal y, sobre todo, aunque poco frecuente, la aparición de “rosetas” en el área periportal, en las que varios hepatocitos rodean un canalículo biliar. La emperipolesis define la entrada de linfocitos y células plasmáticas intactas dentro de células epiteliales, como, por ejemplo, los hepatocitos. Este fenómeno se encuentra con frecuencia en la HAI. Como se puede deducir, todos estos datos son sólo datos orientativos, pero no definitivos del diagnóstico de HAI. Es importante remarcar que con el tratamiento, los hallazgos histológicos pueden revertir o quedar limitados a las áreas portales. Por su parte, la cirrosis puede quedar inactiva y la fibrosis disminuir o llegar a desaparecer. Un aspecto a subrayar es que la mejoría histológica de las lesiones puede ocurrir tarde, ordinariamente de 3 a 8 meses después de la mejoría clínica y bioquímica. Por tanto, la normalización de los parámetros séricos no constituye un marcador fiable de una remisión histológica completa. Como signo de remisión histológica se aplica la ausencia de hepatitis de interfase significativa o de hepatitis lobulillar. El tejido hepático puede mostrar una arquitectura normal o mostrar ya una fibrosis avanzada o cirrosis, parcialmente con nódulos de regeneración. Un efecto adverso del tratamiento es la esteatosis, que no es infrecuente. Algunos estudios sugieren que la valoración de la actividad inflamatoria en las biopsias puede predecir el riesgo de recidiva. Así, en ausencia de infiltrados inflamatorios sólo se producen un 20% de recidivas, mientras que la presencia de infiltrados portales, comporta un riesgo de recidiva de hasta el 50%. Si hay actividad demostrable en la interfase, incluso durante el tratamiento, las recidivas se producen casi en un 100% de los casos. Finalmente, si durante el tratamiento se observa un progreso en el grado de fibrosis, la recidiva suele ser la norma. En definitiva, la



valoración histológica de la remisión antes de suspender el tratamiento también puede ser muy útil para estimar el riesgo de recidiva, de tal manera que la persistencia de inflamación o la presencia de cirrosis activa en un paciente asintomático, hace desaconsejable el abandono de la inmunosupresión. Por último, en caso de recidiva, tras la interrupción del tratamiento, no suele ser necesaria la realización de una biopsia hepática dado que en estos casos se encuentran los mismos cambios histológicos que los observados en las biopsias previas al tratamiento con una actividad inflamatoria bastante intensa<sup>24</sup>.

La historia natural y el pronóstico de la HAI están claramente relacionados con el grado de actividad inflamatoria presente al inicio de la enfermedad y por la presencia o el desarrollo de cirrosis. Si existe un aumento de las transaminasas entre 5 y 10 veces con respecto al valor normal y un aumento de la gamma globulina superior al doble del límite superior de la normalidad, la mortalidad a los 10 años es del 90% si no se realiza tratamiento. A pesar del tratamiento, en los pacientes con hepatitis periportal, el riesgo de desarrollar una cirrosis es de aproximadamente un 17% a los 5 años, que aumenta hasta el 82% en los pacientes con puentes de necrosis. La presencia de cirrosis se asocia a una mortalidad del 58% a los 5 años. Las complicaciones de la HAI son las mismas que las de otras hepatopatías progresivas y una vez establecida la cirrosis pueden aparecer las mismas descompensaciones. Aunque los pacientes con cirrosis pueden desarrollar un carcinoma hepatocelular, el riesgo es más bajo que el observado en las cirrosis de etiología viral<sup>24</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INSUFICIENCIA HEPÁTICA FULMINANTE

Los hallazgos clínicos en los pacientes con fallo hepático fulminante, una vez instaurado el cuadro, suelen ser comunes a todas las etiologías, e incluye básicamente la existencia de ictericia, encefalopatía y fetor hepático, así como una constelación de signos biológicos que frecuentemente tienen su expresión en alteraciones bioquímicas y analíticas. Hay que insistir en recordar que el diagnóstico de este síndrome implica la exclusión de aquellos casos en los que existe evidencia de la existencia de hepatopatía crónica previa<sup>30</sup>.

- 1) **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA** Como ya ha sido comentado, el momento de inicio de la encefalopatía es el factor de referencia que habitualmente se ha empleado para la definición y clasificación del fallo hepático agudo, teniendo además implicaciones pronósticas. La encefalopatía hepática es un complejo síndrome neuropsiquiátrico caracterizado por trastornos del estado mental y función neuromuscular, y que se produce como consecuencia de un fallo importante en el funcionalismo hepático. En última instancia, ese deterioro en el funcionalismo hepático impide que se produzca adecuadamente la depuración hepática de sustancias neurotóxicas, 14 generalmente de procedencia intestinal, y/o la elaboración de aquellos elementos de síntesis hepática que son imprescindibles para el adecuado control del medio interno. En este sentido, son varias las hipótesis que tratan de explicar la patogenia de la encefalopatía hepática (teoría del amoniaco, mercaptanos, teoría del GABA, etc.), ninguna de las cuales justifica plenamente y en todos los casos de desarrollo de la encefalopatía<sup>30</sup>.
- 2) **ICTERICIA:** Habitualmente se desarrolla antes de la encefalopatía, y se produce a expensas de una hiperbilirrubinemia directa. La cifra máxima de bilirrubina en sangre tiene valor pronóstico.
- 3) **FETOR HEPATICO** Este signo aparece en pacientes con deterioro importante de la función hepática. Se describe como un olor dulzón característico que aparece como consecuencia de la acumulación de mercaptanos, que son eliminados en parte por la vía respiratoria. 4)
- 4) **ASCITIS:** Es un hallazgo frecuente en pacientes con fallo hepático fulminante.
- 5) **DISMINUCIÓN DEL TAMAÑO HEPÁTICO:** Este hallazgo es muy frecuente en los fallos hepáticos fulminantes provocados por necrosis hepatocitaria (atrofia aguda amarilla), y puede ser detectado en la exploración física o mediante la determinación del volumen hepático por estudios de imagen (ecografía). La existencia de un hígado muy disminuido de tamaño también ha sido considerado como de valor pronóstico negativo por algunos autores. No obstante, en ciertas causas de fallo hepático fulminante, como el síndrome de Budd-Chiari agudo, puede haber hepatomegalia sensible.

6) **ALTERACIONES BIOQUÍMICAS:** Las transaminasas invariablemente están altas en pacientes con fallo hepático fulminante, siendo frecuente que alcancen picos superiores a 50-60 veces el límite superior de la normalidad, aunque éste dato no tiene valor pronóstico. En algunos cuadros, como el fallo hepático fulminante en la enfermedad de Wilson o aquellos que cursan con microesteatosis hepática, las cifras máximas de transaminasas pueden llegar a ser sorprendentemente bajas con relación al grado de disfunción hepática. Por otro lado, la evolución posterior de las 15 transaminasas tampoco tiene un alto valor, ya que su descenso puede depender de una disminución de la masa de hígado en lugar de un cese de la actividad inflamatoria. Inicialmente la concentración de albúmina puede ser normal, para descender poco después por disminución de la síntesis hepática.

## **COMPLICACIONES**

1. **EDEMA CEREBRAL.** Es una complicación frecuente en los pacientes con fallo hepático fulminante, y constituye una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Su incidencia es mayor en aquellos casos que alcanzan un grado avanzado de encefalopatía hepática. El incremento de la presión intracraneal que provoca el edema cerebral puede llevar a la herniación transtentorial del cerebelo y del tronco de encéfalo, así como puede comprometer el aporte vascular al SNC. El mecanismo exacto por el que se produce el edema cerebral no es bien conocido, aunque se postulan dos teorías patogénicas: una teoría vasogénica, según la cual el fenómeno dependería inicialmente de un trastorno en la permeabilidad en la barrera hematoencefálica que facilitaría la aparición de edema extracelular. Una segunda teoría se basaría en una hipótesis citotóxica, por la cual la existencia de sustancias tóxicas circulantes no depuradas provocaría un daño celular directo en el SNC y, consecuentemente tendría lugar un edema intracelular. Desde el punto de vista clínico, el incremento de la presión intracraneal se traduce en trastornos progresivos del nivel de conciencia, hipertonia muscular y alteración de la respuesta pupilar, seguidos, en las formas más severas, de rigidez de descerebración, movimientos desconjugados de la mirada y pérdida del reflejo pupilar. En muchas unidades de cuidados intensivos especializadas en el manejo de este tipo de pacientes se procede a la monitorización de la presión intracraneal mediante la colocación de dispositivos

extradurales, cuyo uso implica un riesgo nada despreciable de infección y/o hemorragias. Cuando se producen incrementos de presión superiores a 30 mm de Hg, se recomienda para su control el uso de sustancias osmóticas como el manitol al 20 % . Los corticoides no han demostrado utilidad para este fin, como tampoco parece serlo el empleo de hiperventilación mediante el respirador. En los casos refractarios al tratamiento se recomienda la infusión de barbitúricos (tiopental)<sup>30</sup>.

2. COAGULOPATIA Y SANGRADO ESPONTÁNEO. Todos los factores de la coagulación, excepto el factor VIII, son sintetizados en el hígado, al igual que ocurre con los factores inhibidores de la coagulación y de la fibrinólisis. El descenso en la producción de estos factores, junto a la existencia de alteraciones tanto en el número como en la función plaquetaria, que frecuentemente presentan los pacientes con fallo hepático fulminante, hace que éstos tengan un incremento en el riesgo de sangrado espontáneo en diversos órganos (piel, SNC) y, especialmente, a nivel del aparato digestivo por la coexistencia de úlceras de estrés. Para el control del sangrado activo será necesario la transfusión de concentrado de hematíes, plasma fresco y plaquetas, además del empleo profiláctico de vitamina K.

3. SEPSIS. Los pacientes con fallo hepático fulminante tienen un mayor riesgo de infecciones generalizadas por bacterias y hongos, posiblemente en relación con alteración de la función de células de Kupffer y de los polimorfonucleares, así como por alteración en la composición y función de opsoninas, factores quimiotácticos y el propio sistema de complemento. Este riesgo se incrementa, además, por la permanencia del paciente en una unidad de cuidados intensivos, donde es sometido a múltiples técnicas invasivas, así como por el riesgo de broncoaspiración existente en los grados más avanzados de encefalopatía. Las infecciones por gérmenes grampositivos son frecuente, especialmente por estafilococos, al igual que las infecciones fúngicas. El empleo de tratamiento antibiótico selectivo para la descontaminación intestinal reduce el riesgo de infección por gérmenes gramnegativos. En su conjunto, las infecciones constituyen una importante causa de muerte en pacientes con fallo hepático fulminante y, además, la presencia de una infección sistémica activa contraindica la realización de un trasplante hepático.

4. INSUFICIENCIA RENAL. El fallo renal puede llegar a afectar hasta un 50 % de los pacientes. En la mayoría de las ocasiones suele corresponder a un síndrome

hepatorrenal de origen funcional, en el que se produce un grave deterioro en el grado de perfusión renal y, consecuentemente, del filtrado glomerular. En muchos casos, la frecuente coexistencia de endotexemia contribuye a empeorar la función renal.

5. ALTERACIONES METABÓLICAS, ELECTROLÍTICAS Y DEL EQUILIBRIO ÁCIDO-BASE. La hipoglucemia es una complicación que puede llegar a afectar a más del 40 % de los casos, siendo frecuentemente persistente y de difícil control. Los trastornos del equilibrio ácido-base también son frecuentes y pueden ser diversos, en función del mecanismo que los provoca. Pueden presentar alcalosis respiratoria secundaria a hiperventilación por estimulación del centro respiratorio por sustancias tóxicas. La hipertensión endocraneal severa puede llevar a acidosis respiratoria secundaria a depresión del centro respiratorio. También puede haber alcalosis metabólica secundaria a hipopotasemia y aspiración del contenido gástrico, así como acidosis láctica por alteración severa en la perfusión tisular. Son frecuentes, igualmente, las alteraciones electrolíticas, tales como la hiponatremia, hipopotasemia, hipocalcemia e hipomagnesemia.

6. COMPLICACIONES PULMONARES. La broncoaspiración del contenido gástrico es una complicación frecuente, especialmente en los grados más avanzados de encefalopatía, motivo por el que se recomienda la intubación en ellos. El síndrome de distrés respiratorio del adulto es frecuente en estos pacientes.

7. ALTERACIONES CARDIOCIRCULATORIAS: En el fallo hepático fulminante se produce una vasodilatación mantenida que da lugar a una disminución de la resistencia vascular periférica y a un aumento del gasto cardíaco, circunstancias que se ven favorecidas por la endotoxemia coincidente. Estos cambios hemodinámicos, junto al aumento de la permeabilidad capilar, provocan una alteración en el intercambio tisular de oxígeno y, secundariamente, favorece la acidosis láctica.

8. PANCREATITIS. Un porcentaje significativo de pacientes con fallo hepático fulminante desarrollan una pancreatitis necrohemorrágica.

## PRONÓSTICO

Los resultados de las principales series de fallo hepático fulminante publicados reflejan que la tasa global de recuperación espontánea de los pacientes afectados de este cuadro oscila entre un 20 y un 25 %. La recuperación va precedida de mejoría

clínica, especialmente en lo referente a las manifestaciones neurológicas, así como en una mejora de los diferentes parámetros biológicos. Las cifras de transaminasas comienzan a descender desde sus valores máximos como una expresión del cese de la destrucción hepática. Al mismo tiempo, se observa una mejora de otros indicadores que, como la actividad de protrombina, son un reflejo de la capacidad de síntesis proteica hepática. La regeneración del parénquima hepático resulta crucial para la recuperación del paciente. En este sentido, se sabe que el incremento de algunas proteínas séricas, como la alfafetoproteína, puede ser un marcador de dicha regeneración, al menos en las hepatitis víricas. Además, se ha aislado el factor de crecimiento hepatocitario humano en el suero de pacientes con fallo hepático fulminante. Hay que destacar, por último, que la recuperación estructural y funcional del hígado suele ser la norma en aquellos pacientes que sobreviven al evento agudo. Sobre la base de estos hechos, es evidente que resulta esencial, para el manejo inicial de un paciente con un fallo hepático fulminante, conocer cuáles son los factores pronósticos que permitan identificar aquellos casos que, recibiendo unos cuidados intensivos adecuados, tengan mayor probabilidad de presentar una recuperación espontánea y, por tanto, no sean candidatos a recibir un trasplante hepático urgente. De igual modo, la presencia de factores asociados a mal pronóstico permitiría la identificación de aquellos pacientes con escasas probabilidades de presentar una recuperación espontánea y que, por tanto, serán candidatos a un trasplante hepático urgente. Dada la escasa disponibilidad de órganos, la identificación precoz de los candidatos da más oportunidades para permitir la llegada del mismo y reduce las probabilidades de que aparezcan complicaciones severas en el tiempo de espera, que impidan la realización posterior de un trasplante, como puede ser el daño cerebral irreversible por edema cerebral o la infección sistémica activa al momento del trasplante. En definitiva, la identificación de los factores pronósticos de supervivencia en pacientes con fallo hepático fulminante será esencial para no indicar un trasplante en un paciente que podría recuperarse espontáneamente o, por el contrario, que un paciente fallezca por insuficiencia hepática sin que se haya considerado adecuadamente la indicación del trasplante. Entre los diferentes factores que tienen influencia en el pronóstico se incluyen:

1. Etiología del fallo hepático fulminante. Entre las hepatitis fulminantes de origen vírico la que tiene mejor pronóstico es la hepatitis A (VHA) (supervivencia próxima

al 60 %), y la que tiene peor es la hepatitis noA, noB (HNANB) (supervivencias del 20 %). La hepatitis B (VHB) tiene un pronóstico intermedio. Hay que señalar que la infección por otros virus, como el de la hepatitis E, puede ser especialmente grave en determinados grupos de población. Se sabe que la infección por el virus de la hepatitis E (VHE) provoca un elevado porcentaje (superior al 20 %) de hepatitis fulminante entre mujeres embarazadas, con una elevada morbimortalidad. La hepatitis ocasionada por sobredosis de paracetamol presenta una supervivencia global del 52 %, mientras que el pronóstico global de las restantes hepatitis fulminantes por fármacos es peor (supervivencias que rondan el 12-15%). Los casos de enfermedad de Wilson que debutan como un fallo hepático fulminante, habitualmente pacientes muy jóvenes, tienen un pésimo pronóstico pese al inicio de tratamiento quelante de cobre, por lo que en todos ellos está indicado el trasplante hepático urgente tan pronto como el diagnóstico sea establecido.

2. Edad. La supervivencia es mayor en pacientes con edades comprendidas entre los 10 y 40 años; consecuentemente los pacientes con edades extremas a las citadas tienen un peor pronóstico.

3. Grado de encefalopatía hepática. La mortalidad de los pacientes con fallo hepático fulminante que alcanzan grados avanzados de encefalopatía (grados III y IV) es significativamente mayor que la que presentan los pacientes con encefalopatía más superficial (grados I y II). El estudio más riguroso sobre los factores pronósticos relacionados con la supervivencia de los pacientes con fallo hepático fulminante fue llevado a cabo en el King College de Londres por O'Grady y cols. En el mismo se diferenciaron dos grandes grupos etiológicos de fallo hepático fulminante a la hora de identificar los factores asociados a mal pronóstico para la supervivencia. Por un lado, los casos relacionados con sobredosis de paracetamol y, por el otro, los restantes. • Para los casos de sobredosis por paracetamol los factores identificados como de mal pronóstico fueron: un PH arterial inferior a 7.3, una creatinina sérica superior a 3.4 mg/dl y la prolongación del tiempo de protrombina con un INR superior a 6.5. La presencia de 20 uno de los factores citados se relaciona con una tasa de mortalidad del 55 %, pero, de forma especial, el hallazgo de acidosis metabólica se asocia a una mortalidad superior al 90 %.

Para los fallos hepáticos fulminantes provocadas por las restantes etiologías, se han descrito los siguientes factores asociados a mal pronóstico:

1. Etiología: Los fallos provocados por fármacos, tóxicos o de causa desconocida.
2. Edad superior a 40 años o menor de 10 años.
3. Inicio de la encefalopatía después de una semana tras el inicio de la ictericia.
4. Cifras de bilirrubina superior a 18 mg/dl. 5. Prolongación del tiempo de protrombina con un INR superior a 3.5. La existencia de cualquiera de los factores asociados se asocia a una mortalidad del 80 %, pudiendo ser superior si existe más de uno.

## TRATAMIENTO

Como premisa inicial en el manejo de este tipo de pacientes, una vez establecido el diagnóstico de fallo hepático fulminante, es el traslado de los mismos a una unidad de cuidados intensivos de un centro hospitalario donde se lleven a cabo trasplantes hepáticos. El desarrollo de la técnica del trasplante cardíaco ha sido el principal hecho terapéutico que ha modificado el pronóstico de los pacientes con fallo hepático fulminante, que hasta entonces era muy malo. Los pacientes en fallo hepático deben ser evaluados lo antes posible para comprobar si necesitan un trasplante hepático y si no existen contraindicaciones para ello, siendo incluidos en lista de espera si se dan ambas circunstancias. Ante la disponibilidad de un órgano se debe evaluar nuevamente al paciente para establecer si permanece la indicación del trasplante, en base esencialmente a los criterios pronósticos antes señalados, y si no existe contraindicación para el mismo. El ingreso de los pacientes en unidades de cuidados intensivos especializadas en el manejo de los mismos permite el control de muchas de las complicaciones que presentan, y aumentan las posibilidades que el paciente permanezca vivo en espera de la recuperación espontánea de la función hepática o de la llegada de un órgano. En el control de este tipo de patología debemos distinguir tres tipos de tratamientos:

A) Tratamiento general del fallo hepático fulminante: Son un conjunto de medidas comunes a todos los casos, independientemente de cuál sea su etiología, encaminadas al control de las complicaciones y al sostenimiento de las condiciones vitales del



paciente en espera de la recuperación espontánea o del trasplante hepático. Estas medidas generales se verán complementadas con unos tratamientos específicos para algunos tipos etiológicos de fallo hepático fulminante, cuyo objetivo fundamental es reducir la progresión del daño establecido en el hígado.

B) Tratamiento específico.: Básicamente la única medida específica en el tratamiento del fallo hepático fulminante es el trasplante hepático, cuando esté indicado.

C) Tratamientos experimentales. El objetivo fundamental de estos tratamientos es servir de tratamientos puentes que permitan mantener la función hepática en espera de que el hígado se recupere espontáneamente o se disponga de un órgano para trasplante.

#### TRATAMIENTO GENERAL:

- Medidas comunes: Los pacientes serán ingresados en unidades de cuidados intensivos, donde se procederá a la colocación de vías venosas y/o arteriales, sondas nasogástricas, monitorización de constantes y control específico de complicaciones.
- Control del edema cerebral. En sitios con experiencia, y pese a que no está exento de riesgo, se procederá a la monitorización de la presión intracraneal con dispositivos extradurales. Los incrementos de presión por encima de 30 mm de Hg deberán ser controlados con el uso de manitol al 20 %. El empleo de corticoides e hiperventilación no se ha mostrado efectiva. En los casos rebeldes al control se procederá a la infusión de tiopental. La hipertensión endocraneal secundaria al edema cerebral constituye una de las principales causas de mortalidad, y su manejo es esencial para evitar el llegar a trasplantar a una persona con un daño cerebral irreversible.
- Control de la encefalopatía con las medidas habituales, tales como reducción del aporte nitrogenado, control de los factores desencadenantes y empleo de lactulosa o antibióticos no absorbibles. En las encefalopatías grado 3 y 4 se debe proceder a la intubación orotraqueal para proteger la vía aérea.
- Control de la coagulopatía mediante el empleo de plasma fresco y/o plaquetas en aquellos casos con trastornos hemorrágicos clínicos.

- Control de la hipoglucemia. Se realizará mediante la infusión de mezclas de soluciones de glucosa en infusión continua y monitorización estrecha de las glucemias.
- Reconocimiento y tratamiento precoz de las infecciones, ya que la presencia de una infección generalizada contraindica el trasplante.
- Medidas específicas para cada etiología: En la sobredosis por paracetamol es importante obtener los niveles plasmáticos y valorar éstos en función del tiempo de la ingesta (los resultados pueden comprobarse en tablas diseñadas al efecto). Esto permite evaluar el riesgo del sujeto de presentar un daño hepático significativo- El uso de N-acetilcisteína dentro de las primeras 8 horas tras la ingesta es útil para reducir el efecto tóxico del paracetamol (dosis de choque de 140 mg/Kg, seguido de dosis de 70 mg/Kg cada 4 horas, hasta un total de 17 dosis. A-2-2: Retirada precoz del fármaco en casos de hepatitis inducidas por medicamentos.

## TRASPLANTE HEPÁTICO

Pese a que el desarrollo del trasplante ha supuesto un hecho muy trascendente en el pronóstico de los pacientes con fallo hepático fulminante, continúa siendo en la actualidad un problema clínico importante decidir qué pacientes deben ser trasplantados y en qué momento, ya que esta decisión debe contemplar la posibilidad de trasplantar a un paciente que no lo requiera porque podría tener una recuperación espontánea y, consecuentemente, sería sometido a un riesgo quirúrgico y por inmunosupresión innecesario, o, por el contrario, no dar la oportunidad de trasplante a alguien que no sobreviviría sin él. Una segunda cuestión es establecer correctamente en qué pacientes el trasplante estaría contraindicado (por daño cerebral irreversible, infección extrahepática activa). Basándose en los factores pronósticos antes comentados, se debe procurar no demorar la inclusión en lista activa de trasplante a alguien que lo requiera, dado que la escasez de órganos puede hacer que éste llegue demasiado tarde, o aumentar el riesgo de que el paciente presente complicaciones que contraindique el mismo.

## TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

A lo largo de los últimos años se han ensayado diversos tipos de tratamientos (hemoperfusión, infusión de prostaglandinas E1, etc) en el tratamiento del fallo hepático fulminante con escasos resultados positivos. En la actualidad se trabaja sobre tratamientos experimentales cuyo objetivo es servir de puente hasta el trasplante hepático o hasta que el propio órgano afectado pueda recuperarse espontáneamente, e incluyen:

- Xenotrasplantes: Se trabaja sobre el empleo de hígados no humanos como tratamiento puente hasta la disponibilidad de un hígado humano. En la actualidad están pendiente de resolver problemas como el rechazo o la posible transmisión de enfermedades de animales al ser humano.
- Uso de dispositivos hepáticos bioartificiales (hígado artificial). Son dispositivos que constan de un cartucho de soporte que contienen líneas celulares hepáticas de animales o humanas sobre las que se perfunde de forma extracorpórea el plasma del paciente. Los estudios realizados indican que estos dispositivos podrían mejorar la encefalopatía y la coagulopatía del paciente, aunque no se ha demostrado aun que prolongue la supervivencia.
- Trasplante de hepatocitos. Los estudios preliminares parecen indicar que esta técnica podría ser de utilidad en el manejo de los pacientes con fallo hepático fulminante, pero requieren investigaciones adicionales.

## DISCUSIÓN Y RELACIÓN CON EL PROBLEMA EXPUESTO

Correlacionando la clínica de la paciente antes expuesta más los factores de riesgos presentes en la misma y la información recolectada, se evidencia una relación para el desarrollo de la patología. Así también se aprecia que los valores de transaminasas y los de bilirrubina tanto total y directa son marcadores importantes para el estado general y pronóstico de la paciente, el manejo y tratamiento propuesto fueron los mismos establecidos en la bibliografía, aunque el mejor examen complementario descrito bibliográficamente es la biopsia hepática, la cual en la paciente no se realizó por la condición hemodinámica (TP y TPP prolongados). Se describe como tratamiento definitivo al trasplante hepático el cual dentro de nuestro país se realiza solo en el tercer nivel de atención además es de difícil acceso, así nos muestra las

estadísticas de este año 2016 recogidos desde el mes de Enero hasta Agosto por el Instituto Nacional de Donación de órganos y Tejidos en donde se evidencia que se han realizado 14 trasplantes hepáticos con donantes cadavéricos (Anexo 3), con un pronóstico muy poco favorable. Pero en relación con las características clínicas presentes en la paciente, siendo estas de forma inmunitaria. El trasplante hepático no hubiera presentado una buena evolución y pronóstico.

## CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

<b>OPORTUNIDADES DE MEJORA:</b>	<b>ACCIONES DE MEJORA:</b>
Mejor acceso a los sistemas de Salud	Los sistemas de Salud, se rigen con un sistema de agendamiento de citas mediante vía telefónica las mismas que no son eficaces para las personas de bajos recursos económicos, ya que al no poseer línea telefónica se dificulta su acceso. Sería que la atención se la prestara mediante la entrega de turnos diarios a las personas que asisten al Centro de Salud.
Mayor alcance de los sistemas de salud	En el sistema de Salud se realizan visitas domiciliarias, pero no siempre se cubre los lugares más alejados para identificación de posibles riesgos y patologías. En las áreas rurales en donde se evidencie el uso de plaguicidas se debería realizar anualmente pesquisas a través de exámenes de transaminasas para evaluar la función hepática en la población de riesgo
Educación a la población de los signos de alarma	La población de una comunidad específica debe conocer los signos de alarma presentes en las patologías, a través de charlas educativas e informativas, para poder diferenciar cuando se necesita una atención emergente y cuando se puede esperar hasta obtener un turno para consulta externa.
Respuesta Oportuna por parte de la red de Salud Pública	Una respuesta oportuna hacia una transferencia a los distintos niveles de atención garantizaría una solución más acertada a los problemas clínicos preexistentes. La mayor parte de dificultades se encuentra en la transferencia al tercer nivel de atención.

## **PROPUESTA DE TRATAMIENTO**

El manejo por parte del segundo nivel de atención fue acertado inicialmente una vez obtenidos los resultados virales de hepatitis tanto A, B y C negativos y con una Colangio-resonancia que reportaba la no dilatación de la vía biliar, se debió pensar en una enfermedad causada por otros virus y posteriormente descartada esta posibilidad se debió pensar en una enfermedad autoinmune correlacionada con una hepatitis fulminante, cuyo manejo es por parte de la unidad de Cuidados Intensivos en un hospital de tercer nivel, ya que el tratamiento de elección para el caso de Hepatitis Fulminante es el Trasplante Hepático y en el caso presentado se combinaría con una terapia inmunosupresora aparte de las dosis ya requeridas por el propio trasplante.

## **CONCLUSIONES**

1. La presentación de la patología fue bastante insidiosa y debido a la dificultad de acceso a los sistemas de salud, así como el desconocimiento del funcionamiento de los mismos, no se pudo determinar un diagnóstico temprano.
2. La calidad con la que se manejó la patología dentro del segundo nivel de atención fue óptima, realizando las interconsultas pertinentes y en el tiempo oportuno.
3. Los exámenes complementarios se realizaron dentro de un tiempo oportuno pero por la dificultad del acceso a los exámenes especiales los cuales son gestionados por parte de la red pública de salud retrasaron la determinación un diagnóstico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### BIBLIOGRAFÍA

1. Academia de Estudios MIR, S.L. Textbook AMIR 4. 4ta Edición. España. Marbán Libros, S.L. 2015.(4)
2. Aguirre J. La hepatitis viral a través del tiempo. Revista de Gastroenterología de México. Edición 11va. 2015.(8)
3. Berdasquera D. El control de la hepatitis viral A en instituciones cerradas. Revista Cubana de Medicina General Integral. S.L 2011.(9)
4. Burton W, Lee MD, Stephen I. Hsu, MD., PhD, David S. Stasior, MD., M.P.P. Medicina Basada en la Evidencia. Edición Original. Marbán Libros, S.L. Philadelphia. 2011. (13)
5. Carlos Guarderas, Wilson Peñafiel R, Víctor Alberto Arias Castillo, Hernan Davalos Valdivieso, Gavino A. Vásquez. El examen Médico. Tercera Edición. Guayaquil, Ecuador., 2011.(5)
6. Centro de Salud Sexual de Sydney. Información sobre el virus de la hepatitis A. 2013.(12)
7. Courtney M. Townsend, Jr., MD, R. Daniel Beauchamp, MD., B. Mark Evers, MD. Kenneth L. Mattox, MD. Sabiston Tratado de Cirugía Fundamentos Biológicos de la práctica quirúrgica Moderna. 18ª Edición. Barcelona, España. ELSEVIER. 2013.(6)
8. Dennis F. Los Nuevos virus de las Hepatitis E, GB, etc., Transfusiones Clínicas Biológicas. Edición 3ra. S.L 2012.(10)
9. Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo. Harrison. Principios de Medicina Interna. 19va edición. Madrid. Elsevier.2010 (1)
10. Grassini M. Los nuevos virus de la Hepatitis GB y G. Los primeros serán los últimos. GEN 2012.(11)
11. Harrison, T, Principios de Medicina Interna 14ª edición en español por Mc Graw-Hill Interamericana de España Berkon, R El Manual Merck, 9ª edición española. Editorial Océano, 2011.(7)



12. Henri Rouviere, André Delmas. Anatomía Humana. 11va Edición. Universidad de Descartes. Masson. 2011.(2)
13. Lee Goldman, MD. Dennis Ausiello, MD. Tratado de Medicina Interna. 23ª edición. ELSEVIER. España. 2011.(14)
14. Murray Longmore, Ian B. Wilkinson, Edward H. Davidson, Alexander Foulkes, Ahmad R. Mafi. Manual de Oxford de Medicina Interna. 8ª Edición. Aula Médica. España. 2012.(15)
15. Rodriguez Garcia. Diagnóstico y Tratamiento Médico. 4ta Edición. España. Marbán Libros, S.L. 2012.(3)
16. Thomas M. de Fer. Meredith A. Brisco. Rashmi S. Mullur. Medicina Interna Ambulatoria. Única Edición. ISBN. España. 2011. (16)

## LINKOGRAFÍA

1. Ana Madeleine Barrera L., Laura Daniela Rincón, Fernando Peñaloza Cruz MD., Lina Patricia Vargas N., Farhi Alonso Delgado Medina. Revista de Gastroenterología Colombiana. 2015. Disponible en : [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572015000300010](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572015000300010) (27)
2. Anna Sara Shafferman Levin; Antonio Alci Barone; Mario Shiroma. Departamento de Doenças Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil.2010. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46651989000400002&lng=es&nrm=iso#top](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46651989000400002&lng=es&nrm=iso#top) (24)
3. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Viral Hepatitis A,E: An Overview.2000. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/slideset/httoc.htm> (25)
4. Chen CJ, Yang HW, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. PubMed. JAMA 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16391218> (23)
5. Hui CK, Leung N, Yuen ST, Zhang HY, Leung KW, Lu L, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in

- immune-tolerant phase. PubMed. Hepatology 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628874> (21)
6. Iang, X., Bi, S., Yang, W., Wang, L., Cui, G., Cui, F. Wang, Y. (2009). Epidemiological serosurvey of hepatitis B in china--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine*, 27(47), 6550-6557. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.048> (28)
  7. Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology*. PubMed. 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16530509> (22)
  8. Myron John Tong, Leeyen Hsu, Carlos Hsien, Jia-Horng Kao, Francisco Antonio Durazo, Sammy Saab, Lawrence Mitchell Blatt. A comparison of hepatitis B viral markers of patients in different clinical stages of chronic infection. [internet]. [actualización 15 Nov. 2012; citado 25 Sep. 2015]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896649/>(18)
  9. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. PubMed. Clin Proc. 2013. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17673066> (20)
  10. Riordan SM, Williams R. Extracorporeal support and hepatocyte transplantation in acute liver failure and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10482426> (26)
  11. Tong MJ, Hsien C, Hsu L, Sun HE, Blatt LM. Treatment recommendations for chronic hepatitis B: an evaluation of current guidelines based on a natural history study in the United States. *Hepatology*. PubMed 2012. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18688879>(19)
  12. *Virology Journal* [internet]. India: [actualización 15 Enero. 2016; citado 13 Sep. 2016]. Disponible en: <http://www.virologyj.com/content/2/1/82>(17)

## CITAS BIBLIOGRÁFICAS-BASES DE DATOS UTA

1. **PROQUEST:** Fyfe M Elaine, Maternal obesity and postpartum haemorrhage after vaginal and caesarean delivery among nulliparous women at term: a retrospective cohort study, *BMC Pregnancy and Childbirth* 2012, 12:112, Disponible en: <http://search.proquest.com/docview/1150230449/793E83E0F48F46E3PQ/144?accountid=36765> (19)
2. **PROQUEST:** Gandhi Hinal, Prevention of Postpartum Hemorrhage: Exogenous Oxytocin in the Third Stage of Labor, Jul – Sep 2014; 62, 3; *pro Quest Central*, Disponible en: <http://search.proquest.com/docview/1545620368/793E83E0F48F46E3PQ/54?accountid=36765> (20)
3. **PROQUEST:** Hernández Bernardo, Facility-based care for delivery and management of complications related to pregnancy and childbirth in Mexico, *salud pública de méxico* / vol. 54, no. 5, septiembre-octubre de 2012, Disponible en: <http://www.scielosp.org/pdf/spm/v54n5/a05v54n5.pdf> (21)
4. **PROQUEST:** Marrugo Martha L, Ismael Ahumada, Hemorragia posparto y ascariasis: presentación de un caso, *Salud Uninorte. Barranquilla (Col.)* 2013; 29 (1): 134-138, Disponible en: <http://search.proquest.com/docview/1436210809/793E83E0F48F46E3PQ/113?accountid=36765> (22)
5. **PROQUEST:** Sam Ononge, Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda, Ononge et al. *Reproductive Health* (2016) 13:38, DOI 10.1186/s12978-016-0154-8, Disponible en: <http://search.proquest.com/docview/1797642264/793E83E0F48F46E3PQ/38?accountid=36765> (23)

6. **PROQUEST:** Shaheen, M; Sharma, Misoprostol - A Wonder Drug, R. Bangladesh Journal of Medical Science 10.4 (2011): 221-225, Disponible en:  
<http://search.proquest.com/docview/1752007841/793E83E0F48F46E3PQ/162?accountid=36765> (25)
  
7. **PROQUEST:** Smith Jeffrey Michael, Misoprostol for postpartum hemorrhage prevention at home birth: an integrative review of global implementation experience to date, MC Pregnancy and Childbirth 2013, Disponible en:  
<http://search.proquest.com/docview/1314993104/793E83E0F48F46E3PQ/123?accountid=36765> (26)

## ANEXOS

### ANEXO 1: EXÁMENES COMPLEMENTARIOS DE LA PACIENTE

EXÁMENES DE INGRESO	
LEUCOCITOS	4,21 x103/UI
Neutrófilos	85.0%
Linfocitos	11.3%
Monocitos	3.2%
Glóbulos Rojos	3.08x106/UI
Hemoglobina	10.2 g/Dl
Hematocrito	31.7%
MCV	102.8 fL
MCH	33.1 pg
MCHC	32.2 g/dL
Plaquetas	263 x 103 /uL
Urea	21.3 mg/dL
BUM	10
Glucosa	87.6 mg/dL
Creatinina	0.55 mg/dL
Ácido Úrico	4,3 mg/dL
Bilirrubina Total	3.76 mg/dL
Bilirrubina Directa	3.41 mg/dL
Proteínas Totales	6.55 g/dL
Albumina	2.28 g/dL
TGO	844.0 U/L
TGP	116.0 U/L
Amilasa	318 U/L
Lipasa	803.4 U/L
Fosfatasa Alcalina	743 U/L
PCR	4.57 mg/dL
Gama GT	356 U/L
Sodio	132.02 mmol/L
Potasio	3.89 mmol/L
Cloro	99.83 mmol/L

<b>EXÁMENES EN CIRUGÍA</b>	
LEUCOCITOS	9.36 x103/UI
Neutrófilos	7.44%
Linfocitos	1.28%
Monocitos	0.6%
Glóbulos Rojos	2.07x106/uL
Hemoglobina	6.9 g/dL
Hematocrito	23.9%
MCV	115.4 fL
MCH	33.3 pg
MCHC	28.9 g/dL
Plaquetas	281 x 103 /uL
Urea	17.3 mg/dL
BUM	8
Glucosa	53.2 mg/dL
Creatinina	0.54 mg/dL
Bilirrubina Total	11.6 mg/dL
Bilirrubina Directa	10.55 mg/dL
Proteínas Totales	4.29 g/dL
Albumina	1.20 g/dL
TGO	382.3 U/L
TGP	52.3 U/L
Amilasa	143 U/L
Lipasa	153.6 U/L
Fosfatasa Alcalina	207 U/L
Sodio	141.25 mmol/L
Potasio	3.23 mmol/L
Cloro	107.07 mmol/L

<b>EXÁMENES DE BIOMETRÍA Y QUÍMICA SANGUÍNEA</b>	
LEUCOCITOS	4,36 x103/UI
Neutrófilos	88.6%
Linfocitos	8.8%
Monocitos	2.2%
Glóbulos Rojos	1.98x106/uL
Hemoglobina	7.4 g/dL
Hematocrito	22.9%
MCV	115.8 fL
MCH	37.4 pg
MCHC	32.3 g/dL
Plaquetas	173 x 103 /uL
Urea	5.3 mg/dL
BUM	2
Glucosa	85 mg/dL
Creatinina	0.48 mg/dL
Bilirrubina Total	13.18 mg/dL
Bilirrubina Directa	11.51 mg/dL
Proteínas Totales	5.39 g/dL
Albumina	1.62 g/dL
TGO	315.5 U/L
TGP	51.2 U/L
Fosfatasa Alcalina	192 U/L
Gama GT	78 U/L
Sodio	132.02 mmol/L
Potasio	3.89 mmol/L
Cloro	99.83 mmol/L
Desidrogenasesa Láctica (LDH)	792 U/L
CKMB	6.27 ng/ml
TNT	165.9 pg/ml
TP	15 S
TTP	>3 minutos

<b>LIQUIDO ASCÍTICO</b>	
Glucosa	61.1 mg/Dl
Proteínas Totales	2.17 g/dL
Albumina	0.57 g/dL
Amilasa	525 U/L
LDH	440 U/L
Piocytes por campo	15-17
Eritrocitos	1-3
Bacterias	Escasas
Células	Ausentes
Color	Amarrillo Turbio
Contaje de células	44 células

<b>ESTUDIOS DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS</b>	
EPSTEIN BAAR ANTI IgG	360.2
EPSTEIN BAAR ANTI IgM	7.1

<b>ECO DE HÍGADO Y VÍAS BILIARES</b>	<b>COLANGIO RESONANCIA</b>
Hígado de tamaño Normal	Hígado de tamaño aumentado, con bordes lisos.
Vesícula de 4,6cm, pared de 8mm	Vesícula biliar distendida de 10mm
Vías biliares no dilatadas	Vía intra y extra hepática no dilatadas
Colédoco 5mm	Colédoco de 4mm
Páncreas no visible	Bazo Normal
Bazo 9,5cm	Páncreas de tamaño aumentado
Ascitis 600cc	Líquido en cavidad abdominal
Útero Normal	Líquido pleural bilateral
Endometrio de 4mm	<b>CONCLUSIONES:</b>
<b>CONCLUSIÓN:</b>	Hepatomegalia
Hígado graso	Colelitiasis
Colecistitis colelitiasis	Imágenes sugestivas de Pancreatitis
Vías Biliares No dilatadas	Ascitis/derrame pleural bilateral
Ascitis de 600cc	
Útero normal	




<b>INVESTIGACION DE HEPATITIS</b>	
Hepatitis A	Negativo
Hepatitis B	Negativo
Hepatitis C	Negativo

<b>Marcadores para enfermedades autoinmune</b>	
Anticuerpos Antinucleares (ANA)	7,4
Anticuerpos Musculo Liso (ASMA)	1:20

## ANEXO 2: FUNCIONES DEL HÍGADO

HÍGADO	
FUNCIÓN	ACCIÓN
Desintoxicación de la sangre	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fagocitosis por las células de Kupffer.</li> <li>Alteración química de hormonas y fármacos.</li> <li>Producción de urea, ácido úrico y otras moléculas tóxicas.</li> <li>Excreción de moléculas en la bilis.</li> </ul>
Metabolismo de carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Conversión de glucosa sanguínea en glucógeno y grasa.</li> <li>Producción de glucosa a partir del glucógeno hepático y otras moléculas por gluconeogénesis.</li> <li>Secreción de glucosa en la sangre</li> </ul>
Metabolismo de lípidos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntesis de triglicéridos y colesterol.</li> <li>Excreción de colesterol en la bilis.</li> <li>Producción de cuerpos cetónicos a partir de ácidos grasos.</li> </ul>
Síntesis de proteínas	<ul style="list-style-type: none"> <li>Producción de albúmina.</li> <li>Producción de proteínas de transporte plasmático.</li> <li>Producción de factores de la coagulación.</li> <li>Producción de factores del complemento.</li> </ul>
Secreción de bilis	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntesis de sales biliares.</li> <li>Conjugación y excreción de pigmentos biliares.</li> </ul>

## ANEXO 3: TABLA DE TRASPLANTES DURANTE EL 2016 EN EL ECUADOR

	<b>INFORME ESTADÍSTICO TÉCNICO</b>	FECHA: 03-08-2016
	<b>Versión: 01</b> PUBLICADO <input checked="" type="checkbox"/> EN ANÁLISIS <input type="checkbox"/> BORRADOR <input type="checkbox"/> OBSOLETO <input type="checkbox"/>	CÓDIGO: RG-INDOT-353
		PÁGINA: 1 de 1

### TRASPLANTES DE ENERO A AGOSTO DEL AÑO 2016

Durante los meses de enero a agosto del año 2016, se realizaron un total de **475 trasplantes a nivel nacional**, de los cuales el 18,11% (n=86) corresponde a trasplantes renales con donante cadavérico, el 1,05% (n=5) a trasplante renal con donante vivo, otro 2,95% (n=14) a trasplante hepático con donante cadavérico, un 73,47% (n=349) son trasplantes de córneas y un 4,42% (n=21) pertenece a progenitores hematopoyéticos.

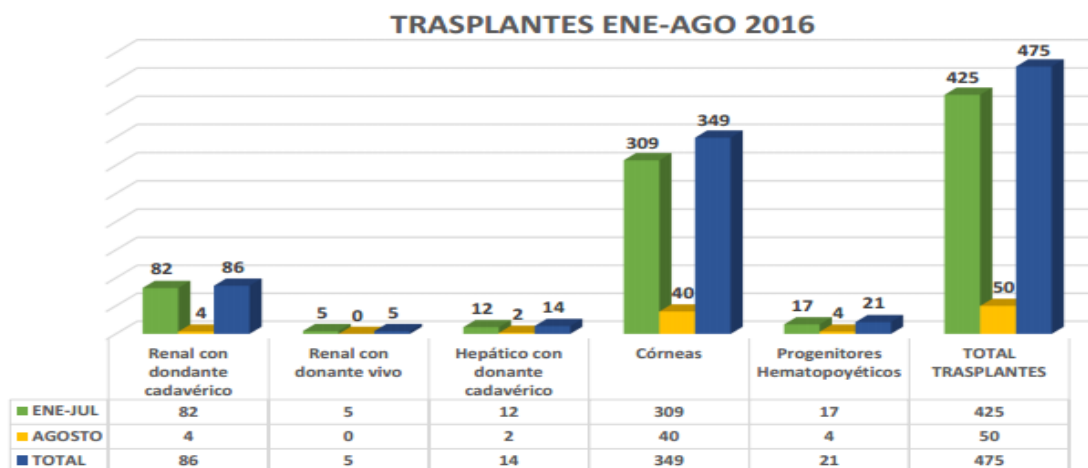


Gráfico 1. Trasplantes enero a agosto año 2016  
Fuente: Coordinación General Técnica INDOT