



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

ANÁLISIS DE CASO CLÍNICO SOBRE:

“HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL”

Requisito previo para optar por el Título de Médico.

Autor: Villagómez Salazar, Ricardo Moisés

Tutor: Dr. Romo López, Ángel Geovanny

Ambato – Ecuador

Octubre 2016

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutor en el Trabajo de Investigación sobre Análisis de Caso Clínico con el tema: **“HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL”** de Villagómez Salazar Ricardo Moisés, 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. Romo López, Ángel Geovanny

AUTORÍA DEL TRABAJO DE GRADO

Los criterios emitidos en el Análisis del presente caso clínico: “**HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL**” así como también los contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de exclusiva responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de grado.

Ambato, Septiembre 2016

EL AUTOR

.....
Villagómez Salazar, Ricardo Moisés

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 proceso de Investigación.

Cedo los derechos en línea Patrimoniales de mi 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 2016

EL AUTOR

.....
Villagómez Salazar, Ricardo Moisés

APROBACIÓN DEL JURADO EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Análisis de Caso Clínico, sobre el tema “**HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL**”, de Villagómez Salazar Ricardo Moisés, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Octubre 2016

Para constancia firman:

.....
PRESIDENTE /A

1er VOCAL

2 do VOCAL

DEDICATORIA

El ser humano tiene un objetivo claro en su vida, el progreso.

El presente análisis de caso clínico constituye la cumbre del esfuerzo y dedicación entregado durante los 6 años de la carrera de medicina, cada día es una nueva experiencia, una nueva oportunidad para aprender, la ocasión perfecta para ser mejores, para seguir luchando por nuestros sueños. La carrera de medicina se convirtió en mi compañera, mi mejor amiga, quien me mostró el camino hacia el éxito. Lo dedico a Dios por haberme dado la vida, por bendecirme y por guiarme cada día por el camino correcto. Lo dedico a mis padres y a su apoyo incondicional, quienes con esfuerzo y cariño me ayudaron a salir adelante y a levantarme con más fuerzas cuando resbalaba en el camino. A mis hermanos que nunca me dejaron de apoyar y me brindaron un abrazo cada vez que lo requería; a mis amigos, compañeros de lucha, me enseñaron el valor de la amistad y la humildad; a mis sobrinos queridos, que con una sonrisa me reciben en la casa cuando llego cansado y me brindan un abrazo enorme, sin importar mi estado de ánimo, me mostraban su cariño verdadero, sin olvidar a mi novia, quien con mucho amor, me ha demostrado su lealtad, confianza y comprensión en este duro camino.

Dedico este trabajo a todos los antes mencionados, a Dios, a mis padres, mis hermanos, mis amigos, mis sobrinos y mi novia.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Técnica de Ambato, por contribuir al engrandecimiento profesional de sus estudiantes.

A Dios por darme la vida y por guiarme por el camino correcto, con humildad, esfuerzo, comprensión y sabiduría, por brindarme la oportunidad de trabajar con seres humanos en el tratamiento de enfermedades y prevención de las mismas.

A nuestros Maestros, por impartir docencia con mucha sabiduría y respeto, compartiendo sus conocimientos en el proceso de formación profesional, personal y además de brindarnos su amistad incondicional.

De manera muy especial a mi Tutor Dr. Ángel Romo por haberme brindado su apoyo en durante el desarrollo del caso, nunca me negó su atención y, con toda su sabiduría y experiencia, me indicó el camino al desarrollo, con respeto, honestidad y humildad

A todas las casas de salud especialmente al Hospital Regional Docente Ambato, con cada uno de sus pacientes por darme la oportunidad sin conocerme, de emprender este viaje de resistencia donde la adquisición de conocimientos, habilidades y destrezas serán en su honor y para su beneficio.

ÍNDICE GENERAL

PORTADA.....	i
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.....	x
SUMMARY.....	xii
1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS.....	2
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	2
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	3
3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES.....	3
3.1. CAMPO.....	3
3.2.FUENTES DE RECOLECCIÓN	3
3.3.DOCUMENTOS REVISADOS.....	4
3.4.PERSONAS CLAVE A CONTACTAR.....	4
3.5.INSTRUMENTOS.....	4
4. DESARROLLO.....	4
4.1.PRESENTACIÓN DEL CASO.....	4
4.2.DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO	31
4.3.ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO	31
4.4.IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS	67
4.5.CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA.....	68

5. CONCLUSIONES.....	70
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	72
7. ANEXOS.....	76

UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE MEDICINA
“HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL”

Autor: Villagómez Salazar, Ricardo Moisés

Tutor: Dr. Romo López, Ángel Geovanny

Fecha: Ambato, Septiembre del 2016

RESUMEN

La hepatopatía aguda es la inflamación hepática de aparición aguda por cualquier noxa patológica. (1) La etiología de los agentes hepatóxicos es múltiple, entre ellos tenemos agentes virales hepatotropos, bacterianos, parasitarios, mecanismos autoinmunes, consumo de alcohol y abuso de sustancias psicoactivas, además de múltiples medicamentos, entre ellos tenemos los psicofármacos, con metabolismo hepático, capaces de generar toxicidad, un claro ejemplo es el Haloperidol, que en su estructura tiene una cadena lateral de ácido heptanoico, metabolizado por b-oxidación, y se convierten por medio del citocromo P-450 en metabolitos reactivos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad en individuos genéticamente susceptibles. (2) La historia clínica detallada es fundamental para establecer el diagnóstico y la etiología.(1)(3) Será menester indagar a cerca de antecedentes, consumo de fármacos, la evolución de la enfermedad actual y el examen físico completo nos guiará hacia un diagnóstico presuntivo, con el consiguiente pedido de exámenes complementarios competentes a la sospecha diagnóstica. En nuestro caso tenemos a un paciente que acude con cuadro clínico de hepatopatía aguda con el único antecedente de Esquizofrenia Paranoide en tratamiento desde hace 5 meses con Haloperidol Decanoato de depósito mensual. Se realiza la agrupación sindrómica, obteniéndose varios diagnósticos presuntivos, los exámenes complementarios evidencian una biometría hemática sin leucocitosis ni alteración de la formula diferencial, transaminasas elevadas,

hiperbilirrubinemia a expensas de la directa con patrón colestásico, un EMO que indica la presencia elevada de bilirrubina y una ecografía de abdomen superior reporta hepatomegalia compatible con hepatitis aguda. Con estos hallazgos se investigan marcadores virales hepatotropos, así como los marcadores serológicos autoinmunes con resultado negativos. Al no relacionar con ningún otro agente, se diagnostica hepatitis aguda causada por Haloperidol, por lo que se suspende dicho fármaco, previa autorización de Psiquiatría. Con evolución favorable se da de alta al paciente y se reemplaza el psicofármaco por la Risperidona en gotas con evolución favorable. Uno de los problemas en el retraso diagnóstico fue la carencia de reactivos exámenes de laboratorio en la unidad de salud, lo que generó gastos extras al paciente y sus familiares, además la ausencia de una guía diagnóstica y terapéutica de hepatopatía aguda dentro de la unidad de salud o en sitios web del Ministerio de Salud Pública.

PALABRAS CLAVES: HEPATITIS, TRANSAMINASAS, COLESTASIS, HALOPERIDOL

TECHNICAL UNIVERSITY OF AMBATO
FACULTY OF HEALTH SCIENCES
MEDICAL CAREER
"ACUTE HEPATITIS HALOPERIDOL"

Author: Villagómez Salazar, Ricardo Moisés

Tutor: Dr. Romo López, Ángel Geovanny

Date: Ambato, September of 2016

SUMMARY

Acute liver disease is liver inflammation acute onset of any pathological noxa. (1) The etiology of hepatotoxic agents is multiple, we include viral, bacterial, parasitic agents hepatotropic, autoimmune mechanisms, alcohol and substance abuse and multiple drugs, among them are psychoactive drugs with hepatic metabolism viral agents, capable of generating toxicity, a clear example is the Haloperidol, which in its structure has a heptanoic acid side chain, b- metabolized by oxidation, and converted by cytochrome P-450 in reactive metabolites which can induce a hypersensitivity reaction in genetically susceptible individuals. (2) The detailed medical history is essential for diagnosis and etiology. (1) (3) will be necessary to inquire about history, drug consumption, the evolution of present illness and physical examination will lead us to a presumptive diagnosis, resulting in relevant order additional tests to the suspected diagnosis. In our case we have a patient presenting with acute clinical liver disease with the only precedent Paranoid Schizophrenia treatment for 5 months with Haloperidol decanoate monthly deposit. Syndromic grouping is made, obtaining several presumptive diagnoses; complementary tests show a blood count without leukocytosis or alteration of the differential formula, elevated transaminases, hyperbilirubinemia at the expense of direct with cholestatic pattern, EMO indicating the high presence of bilirubin and upper abdominal ultrasound reports hepatomegaly consistent with acute hepatitis. With these findings hepatotropic viral markers and serological markers autoimmune negative result

are investigated. By not relate to any other agent, acute hepatitis caused by Haloperidol is diagnosed, so the drug is discontinued, prior authorization of Psychiatry. With favorable evolution is discharged to the patient and the psychotropic drug is replaced with Risperidone in drops with favorable evolution. One of the problems in the diagnosis delay was the lack of reagents laboratory tests in the health unit, which generated extra costs to patients and their families, plus the absence of a diagnostic and therapeutic guide of acute liver disease within the unit health or Ministry of health websites.

KEYWORDS:HEPATITIS, TRANSAMINASES, CHOLESTASIS, HALOPERIDOL

1. INTRODUCCIÓN

El concepto más sencillo de hepatopatía aguda es aquel que la define como una inflamación aguda del hígado por cualquier noxa patológica. (1)

Según Pérez y cols, Hepatitis aguda es cualquier episodio de necrosis hepatocelular determinado por un agente que, hasta ese momento, no estaba causando alteración hepática en un paciente concreto. Se incluye todo un conjunto de procesos patológicos provocados por agentes etiológicos de distinta naturaleza, cuyo comportamiento y evolución son muy variables, y que oscila desde formas subclínicas hasta fulminantes y desde episodios autolimitados hasta cuadros progresivos de enfermedad hepática crónica. (2)

La lesión hepática aguda por psicofármacos, como el Haloperidol, se considera rara dentro de los fármacos hepatotóxicos. El Haloperidol, que estructuralmente son similares a las fenotiazinas, es una causa muy rara de la enfermedad hepática manifiesta, al igual que las fenotiazinas, inducen lesión hepática colestásica. La clorpromazina y Haloperidol tiene una cadena lateral de ácido heptanoico idénticos y, en raras ocasiones, se han asociado con esteatosis microvesicular (Bricquir *et al.*, 1994); la cadena lateral es metabolizado por β -oxidación que conduce a la inhibición de la grasos de cadena corta, media y β -oxidación de los ácidos. Por lo tanto, ambos fármacos se convierten por el citocromo P-450 en metabolitos reactivos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad en individuos genéticamente susceptibles (Fromenty *et al.*, 1989). (1) Dentro del cuadro clínico pueden presentarse desde casos asintomáticos hasta episodios floridos, a veces incluso con una importante morbimortalidad. Pueden aparecer síntomas prodrómicos inespecíficos (malestar general, fiebre, cefalea) dolor en hipocondrio derecho, ictericia y síntomas asociados. (3)

La exploración física es poco relevante, salvo la confirmación de la ictericia y la palpación de una hepatomegalia dolorosa, pero se puede detectar la presencia de ascitis o de signos de encefalopatía hepática, como expresión de insuficiencia hepática aguda grave. También permite reconocer datos específicos de determinadas formas etiológicas, tales como signos de insuficiencia cardíaca, hipotensión grave o arritmias graves (hepatitis isquémica), cuadro séptico febril (hepatitis bacteriana y/o colangitis aguda), estigmas de hepatopatía alcohólica (hepatitis alcohólica), signos de hipersensibilidad inmunoalérgica (hepatitis inducida por fármacos), anillo de Kayser

Fleischer (enfermedad de Wilson), exudados o focos de retinitis (hepatitis por citomegalovirus), entre otros.(2)

La historia clínica detallada es fundamental para establecer el diagnóstico y la etiología.

(2) Estableciendo la anamnesis detallada y un exhaustivo examen físico completo, con sospecha de lesión hepática aguda con colestasis, se debe realizar los exámenes complementarios con el objetivo de determinar el origen y el grado de toxicidad establecido. Será menester investigar virus hepatotropos, origen autoinmune y metabólico. Exámenes de imagen será necesario para descartar un origen hepatobiliar (2)(3). La toxicidad medicamentosa será determinada como diagnóstico de descarte cuando todas las causas de sospecha hayan sido descartadas y al no tener otra asociación con la lesión. Dentro del análisis del caso clínico se investigaran las causas por el retraso diagnóstico y la evolución del paciente al retirar el fármaco que produjo la lesión hepática aguda.

El presente caso clínico fue seleccionado por la necesidad de investigación sobre hepatotoxicidad medicamentosa, si bien es cierto, no es común el daño hepático por psicofármacos, pero existen los reportes de hepatitis fulminante en pacientes genéticamente en riesgo. Se evaluará la oportunidad diagnóstica, las causas administrativas de retraso en el diagnóstico y se investigará los exámenes complementarios pertinentes al cuadro clínico.

TEMA DE INVESTIGACIÓN:

“HEPATITIS AGUDA POR HALOPERIDOL”

OBJETIVOS:

2.1 OBJETIVO GENERAL

2.1.1 Evaluar la oportunidad diagnóstica de hepatitis aguda.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

2.2.1 Determinar los factores administrativos que interfieren en la oportunidad diagnóstica

2.2.2 Analizar la pertinencia de los exámenes complementarios realizados

3. RECOPIACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN DISPONIBLES

3.1. CAMPO:

Médico – Hospital Regional Docente Ambato

3.2.- FUENTES DE RECOLECCIÓN:

- Entrevista personal (directa), el mismo que fue colaborador al momento del interrogatorio.
- Entrevista con un familiar de la paciente (madre) muy útil en la recopilación completa de los datos y consentimiento para el seguimiento y presentación del presente caso.
- Entrevista con el médico especialista y médicos residentes quienes realizaron el seguimiento y tratamiento de la paciente.
- Historia clínica de la paciente del Hospital Regional Docente Ambato de donde se obtuvieron la mayor parte de datos del presente caso clínico, desde su atención en Emergencia, condición clínica de ingreso y evolución subsecuente del paciente, así como tratamiento administrado, interconsultas realizadas, resultados de exámenes de laboratorio solicitados y seguimiento por consulta externa.
- En cambio para el respectivo análisis del caso clínico se acudió a la revisión de artículos médicos de evidencia científica, Guías de práctica clínica actualizadas, en conjunto con Base de Datos (Revisiones Bibliográficas) de la Universidad Técnica de Ambato a través de la cual se obtuvieron

definiciones, protocolos estandarizados, y medidas terapéuticas para la actualización teórica de la patología presentada.

3.3.- DOCUMENTOS REVISADOS:

Hoja 008 de Emergencia, anamnesis, nota de ingreso, notas de evolución, reporte de exámenes de laboratorio e imagen, Epicrisis de alta y Referencia Inversa al subcentro de Salud de Huachi Chico.

3.4.- PERSONAS CLAVE A CONTACTAR:

Expertos en el tema (Médicos tratantes del área de Gastroenterología y Medicina Interna del Hospital Regional Docente Ambato).

3.5.- INSTRUMENTOS:

Entrevista directa a la paciente (historia clínica), computador, Internet, bolígrafo, papel, recursos económicos, cámara fotográfica.

4. DESARROLLO

4.1. PRESENTACIÓN DEL CASO

Datos de filiación:

Paciente masculino de 25 años de edad, nacido y residente en Ambato, soltero, mestizo, instrucción superior, estudiante, católico, grupo sanguíneo desconoce.

Motivo de consulta:

Dolor abdominal

Enfermedad actual:

Paciente que tendiendo como fecha aparente 1 semana y como fecha real 5 días y sin causa aparente presenta dolor abdominal de moderada intensidad, tipo continuo, localizado en hipocondrio derecho irradiado a epigastrio. No tiene relación con la

alimentación, horario o periodicidad ni con la deposición, tampoco se relaciona con las actitudes o decúbitos, hace 10 días se coloca dosis mensual de Haloperidol Decanoato. Se acompaña desde hace 4 días de ictericia y coluria, hace 3 días agrega alza térmica no cuantificable de inicio insidioso, pero que se intensifica por la tarde, y cedió a los medios físicos. Hace 24 horas el dolor se intensifica y agrega vómito de contenido alimentario por 5 ocasiones poca cantidad, astenia e hiporexia.

Revisión de aparatos y sistemas:

- Aparato circulatorio: no refiere
- Aparato gastrointestinal: no refiere
- Aparato respiratorio: no refiere
- Aparato urogenital: no refiere
- Aparato nervioso: no refiere
- sistema osteomioarticular: no refiere
- Sistema endocrino: no refiere
- Función mental: alucinaciones desde hace 5 meses

Historia patológica personal

- Clínicos: Esquizofrenia Paranoide diagnosticado hace 5 meses en tratamiento con Haloperidol Decanoato de Depósito mensual
- Quirúrgicos: no refiere
- Alergias: no refiere

Historia patológica familiar

- No refiere

Historia personal no patológica:

- Alimenticio: 3 veces /día
- Miccional: 4-5 veces /día
- Defecatorio: 1 vez/día
- Alcohol: ocasional
- Cigarrillo: ocasional
- Drogas: no refiere

- Sueño: 6-7 h/día

Historia socioeconómica

Paciente habita en casa propia en zona urbana de Ambato (Huachi Loreto), casa de ladrillo de 2 pisos con 3 habitaciones, cocina y un baño, cuenta con todos los servicios básicos (luz, agua, alcantarillado, teléfono, internet), dependiente de su madre económicamente, solo estudia.

Fuente de información

- Directa (paciente)

EXAMEN FÍSICO:

Signos vitales

TA: 110/70

FC: 88 lpm

FR: 19 rpm

Sat: O2 92 AA

T° axilar 38 °C

Antropometría

Peso: 78 kg

Talla: 1.68 m

IMC: 27.63 kg/m²

Examen general:

Paciente consciente, orientado, febril, hidratado, álgico, piel ictérica.

Examen regional

- **Cabeza:** normocefálico, cabello de implantación normal, color negro.
- **Ojos:** pupilas isocóricas, normoreactivas a luz y acomodación, escleróticas ictéricas.
- **Fosas nasales:** permeables, buena entrada de aire.

- **Oídos:** CAE permeable. Audición adecuada.
- **Cuello:** movilidad conservada, no adenopatías, no ingurgitación yugular, tiroides 0A.
- **Tórax:** expansibilidad conservada.
- **Corazón:** ruidos cardiacos rítmicos, normofonéticos, no soplos.
- **Pulmones:** MV conservado no se ausculta ruidos sobreañadidos.
- **Abdomen:** suave, doloroso a palpación profunda en hipocondrio derecho y epigastrio, Murphy negativo, borde hepático a 4 cm por debajo del reborde costal, ruidos hidroaéreos presentes.
- **Región inguino-genital:** genitales externos masculinos sin alteraciones, testículos en escroto.
- **Extremidades:** tono y fuerza muscular conservada, no edemas. ROTS 2/5
- **Neurológico:** vigil, orientado en tiempo, lugar y persona, Glasgow 15/15. Funciones mentales superiores conservadas, marcha conservada, sensibilidad superficial y profunda adecuada, fuerza 5/5 globalmente, sin signos meníngeos ni de focalidad neurológica. (Anexo 1, 2, 3)

LISTA DE PROBLEMAS		
ACTIVOS		PASIVOS
SÍNTOMAS	SIGNOS	
Dolor abdominal	Ictericia	APP de Esquizofrenia Paranoide con tratamiento de Haloperidol Decanoato
Alza térmica	Sensibilidad en hipocodrio derecho	
Ictericia	T° axilar 38 °C	
Astenia	Hepatomegalia	
Náusea	Coluria	
Vómito		

AGRUPACIÓN SINDRÓMICA

SÍNDROMES		ENFERMEDADES	SÍNTOMAS	SIGNOS	POSIBLE/DE SCARTADO
Síndrome icterico febril agudo	Pre hepático	Hemólisis	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepato-Esplenomegalia • Taquicardia • Hipotensión • Palidez. • Coluria (16) 	Descartado
		Eritropoyesis ineficaz	<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Disnea de esfuerzo • Edemas • Diarrea • Parestesias • Palidez 	<ul style="list-style-type: none"> • Subictericia • Taquicardia • Hipotensión • Hepatoesplenomegalia • Ataxia. (17) 	Descartado
	Intra	Enfermedad de Cligler Najjar	<ul style="list-style-type: none"> • Confusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (18) 	Descartado

	hepático	Enfermedad de Gilbert		<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia (19) 	Descartado	
		Sin colestasis	Enfermedad de Dubin Johnson		<ul style="list-style-type: none"> • Astenia • Dolor abdominal • Coluria • Acolia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve • Hepatomegalia (20) 	Posible
			Enfermedad de Rotor		<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Alza térmica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve(5) 	Posible
		Colestasis intra hepática	Aguda	Intoxicación por fosforo blanco	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Náusea • Vomito • Diarrea • Anuria • Alteración del nivel de conciencia • Delirios • Alucinaciones • Convulsiones 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Taquicardia • Hipotensión • Taquipnea • Hipoventilación • Letargia • Petequias o púrpuras • Sensibilidad en hipocondrio 	Descartado

						derecho(21)	
				Síndrome de Weil	Alza térmica Mialgias Exantema Anorexia Náusea Vómito Dolor abdominal Tosseca Dolor torácico Hemoptisis Cefalea Diarrea Delirio Alucinaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Inyección conjuntival • Linfadenopatía múltiple • Exantema cutáneo • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Hepatomegalia • Esplenomegalia • Lesiones purpúricas (22) 	Descartado

				Epistaxis Oligoanuria		
			Absceso Hepático Piógeno y Amebiano	<ul style="list-style-type: none"> • Alza térmica • Dolor abdominal • Diarrea • Astenia • Tos seca 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve • Hepatomegalia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Murmullo vesicular disminuido (15)(23) 	Posible

				Pileflebitis	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Coluria • Hiporexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepatomegalia • Sensibilidad en hipocondrio derecho(12) 	Posible
				Hepatitis aguda viral	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepatomegalia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Esplenomegalia • Linfadenopatías • Bradycardia(1)(2)(24) 	Posible
				Hepatitis medicamentosa	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepatomegalia • Sensibilidad en 	Posible

					<ul style="list-style-type: none"> • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia 	<p>hipocondrio derecho</p> <ul style="list-style-type: none"> • Esplenomegalia (1)(2)(24) 	
			Hepatitis alcohólica	<ul style="list-style-type: none"> • Náusea • Vómito • Hiporexia • Astenia • Diarrea • Dolor abdominal • Alza térmica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepatomegalia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signos de alcoholismo crónico: eritema palmar, telangiectasias, hipertrofia parotídea, atrofia de eminencia tenar e hipotenar, atrofia testicular (1)(2)(24) 	Posible	

			Crónica del adulto	Hepatitis autoinmune	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hepatomegalia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signos de hipertensión portal: ascitis, red venosa colateral. (1)(2)(9)(24) 	Posible
				Cirrosis biliar primaria	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Náusea • Vómito • Coluria • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Signos de hipertensión portal: ascitis, red venosa colateral • Xantomas • Xantelasmas • Hepatomegalia. (1)(2) (4)(5)(24) 	Descartado

			Colangitis esclerosante	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Signos de hipertensión portal: ascitis, red venosa colateral. (4)(5) 	Descartado
Post hepático	Colestasis extra hepática	Coledocolitiasis		<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia • Acolia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signo de Murphy positivo. (11) 	Posible
		Neoplasia de la cabeza de páncreas		<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal intenso • Astenia • Náusea • Vómito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho(4)(5) 	Descartado

			<ul style="list-style-type: none"> • Poliuria • Polifagia • Polidipsia • Pérdida de peso 		
		Neoplasia de las vías biliares	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Pérdida de peso • prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho(4)(5) 	Descartado
		Colangitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Alza térmica • Astenia • Náusea • Vómito • Coluria • Acolia • Confusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Hipotensión • Taquicardia • Desaturación • Signo de Murphy positivo. (11) 	Posible
		Pancreatitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia 	Posible

				<ul style="list-style-type: none"> • intenso • Alza térmica • Astenia • Náusea • Vómito • Coluria • Ileo intestinal 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipersensibilidad de hemiabdomen superior • Taquicardia • Taquipnea (25) 	
			Ascariasis biliar	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia • Acolia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signo de Murphy positivo 	Posible
Síndrome de insuficiencia hepática		Insuficiencia hepática aguda		<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipo o hiperventilación • Somnolencia 	Descartado

		<ul style="list-style-type: none"> • Náusea • Vómito • Alteración del nivel de conciencia 	<ul style="list-style-type: none"> • Taquicardia • Hipotensión • Letargia • Ictericia • Petequias o púrpuras • Sensibilidad en hipocondrio derecho. (4)(5) 	
	Insuficiencia hepática crónica (Cirrosis Hepática)	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Náusea • Vómito • Coluria • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Signos de hipertensión portal: ascitis, red venosa colateral • Xantomias • Xantelasmas • Hepatomegalia. (4)(5) 	Descartado

Síndrome biliar	Colecistitis Litiásica Aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signo de Murphy positivo. (11) 	Posible
	Coledocolitiasis	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito • Diarrea • Coluria • Hiporexia • Acolia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signo de Murphy positivo. (11) 	Posible
	Colangitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Alza térmica • Astenia • Náusea 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho 	Descartado

		<ul style="list-style-type: none"> • Vómito • Coluria • Acolia • Confusión 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión • Taquicardia • Desaturación • Signo de Murphy positivo. (11) 	
	Síndrome de Mirizzi	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Astenia • Alza térmica • Náusea • Vómito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve • Sensibilidad en hipocondrio derecho • Signo de Murphy positivo. (11) 	Posible
Síndrome pancreático	Pancreatitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal intenso • Alza térmica • Astenia • Náusea • Vómito • Coluria 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Hipersensibilidad de hemiabdomen superior • Taquicardia • Taquipnea. (25) 	Posible

		<ul style="list-style-type: none"> • Ileo intestinal 		
	Pancreatitis crónica	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Diarrea crónica • Astenia • Pérdida de peso • Meteorismo • Distensión abdominal • Poliuria • Polifagia • polidipsia 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia leve • Sensibilidad de hemiabdomen superior. (4)(5)(25) 	Descartado
	Neoplasia de la cabeza del páncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor abdominal • Pérdida de peso • Prurito 	<ul style="list-style-type: none"> • Ictericia • Sensibilidad en hipocondrio derecho. (4)(5) 	Descartado

DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO

- Hepatitis aguda
- Colecistitis Litiásica Aguda
- Coledocolitiasis
- Colangitis aguda
- Pancreatitis aguda
- Síndrome de Mirizzi
- Ascariasis biliar
- Pileflebitis
- Absceso hepático

PLAN DIAGNÓSTICO

Exámenes complementarios a solicitar:

LABORATORIO

- **Biometría hemática:** con el objetivo de identificar leucocitosis para un patrón inflamatorio o infeccioso, y verificar si el origen es bacteriano, viral o parasitario con la fórmula diferencial, anemia de diferente origen y tipo.
- **Química sanguínea básica: Glucosa, Urea, Creatinina, Ácido Úrico.**
- Enzimas hepáticas **TGO o AST, TGP o ALT:** su elevación de los niveles séricos determina lesión o necrosis de los hepatocitos (4). La presencia de hipertransaminasemia intensa (más de 1.000 U/l) es típica de la hepatitis aguda tóxica o vírica. En las hepatopatías alcohólicas es frecuente observar un cociente ASAT/ALAT superior a 2. (5)
- Enzimas de colestasis: **Fosfatasa Alcalina (FA) y Gamma glutamiltranspeptidasa (GGT):** presentes en los hepatocitos y en el epitelio biliar, la elevación simultánea de ambas refleja un estado de colestasis. (4)

- **Bilirrubina total y directa:** El origen de su elevación puede deberse a etiologías y mecanismos muy dispares, que engloban desde alteraciones en la captación y transporte intrahepatocitario del pigmento, problemas en la glucuronoconjugación o alteraciones en la excreción. (4)
- **Tiempo de protrombina:** aporta información sobre los factores de coagulación vitamina K dependientes sintetizados en el hígado provenientes de la vía extrínseca. (4)
- **Albumina:** útil en pacientes con cirrosis hepática donde el fallo crónico determina una disminución en niveles séricos. (4)

Anticuerpos virales hepatotropos:

1. **Ig G e IgM paravirus de hepatitis A (anti VHA):** Los primeros (IgM anti-VHA) permanecen en la sangre a título elevado durante toda la fase aguda de la enfermedad y persisten entre 3 y 12 meses después de la curación. Los anticuerpos de clase IgG persisten indefinidamente y confieren inmunidad permanente ante nuevos contactos con el virus.
2. **IgG e IgM para virus de hepatitis C (anti VHC):** estos anticuerpos aparecen pocas semanas después del inicio de la hepatitis aguda y persisten tanto en los pacientes que evolucionan a la cronicidad (más del 70%) como en los casos que curan. Su detección se interpreta como evidencia de infección activa cuando se asocia a elevación de las transaminasas. Cuando éstas son normales no permite distinguir entre infección activa o pasada, sin recurrir a la determinación del RNA del VHC en el suero, cuya positividad es sinónimo de infección activa.
3. **IgG e IgM para virus de hepatitis D(anti VHD):** infección simultánea por VHB y VHD en un individuo que no había tenido previamente contacto alguno con el VHB (coinfección) y b) infección delta en un portador de HBsAg (sobreinfección).
4. **IgG e IgM para virus de hepatitis E (anti VHE):** Se produce una respuesta de anticuerpos de clase IgG y IgM en respuesta a la infección por este virus. Para identificar una infección activa hace falta detectar RNA del VHE en suero. (6)

5. Virus de hepatitis B

- **Hbs Ag:** Antígeno de superficie, aparece al final del periodo de incubación, si la evolución es favorable, desaparece antes de que se normalicen las transaminasas y, en caso de cronificación, persiste indefinidamente. Útil para detectar portador crónico.
 - ✓ Infección actual.
 - ✓ Portador (detectable a los seis meses de la hepatitis).
- **HbsAc:** Anticuerpo de superficie, aparece semanas después de la normalización analítica y de la desaparición del HBsAg. Hay una fase en la que no se detecta “periodo ventana”. Su positividad indica inmunocompetencia e inmunoprotección frente VH-B.
 - ✓ Infección Pasada.
 - ✓ Inmunización.
- **HbcAc:** Anticuerpo del core, aparece en las primeras fases de enfermedad y persiste indefinidamente.
 - ✓ IgG indica infección crónica o pasada.
 - ✓ IgM indica infección aguda (marcador elección hepatitis aguda VHB, positivo incluso en periodo ventana [HbsAg -]).
- **HbeAg:** Antígeno e. Se detecta cuando existe una elevada replicación viral, alta infecciosidad.
 - ✓ Replicación activa e infectividad.
- **HbeAc:** Anticuerpo e. Aparece tras negativizarse el HBeAg. Su positividad indica evolución favorable y baja infecciosidad. En la hepatitis crónica su presencia es paralela al HBsAg.
 - ✓ Cese de la replicación (excepto en formas mutantes procore “e menos”).

- **ADN-VHB:** Marcador más directo de la actividad replicativa del virus y su positividad se asocia con la inflamación hepática, aunque sin correlación con el grado de lesión producido.
 - ✓ Marcador más específico de replicación viral. (7)

Marcadores serológicos autoinmunes:

- Determinación de anticuerpos anti-nucleares (ANA), anticuerpos anti- músculo liso (ASMA), anticuerpos anti-microsomas de hígado-riñón tipo 1 (anti-LKM1), anticuerpos anti-mitocondriales (AMA) y anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA). Anticuerpos anti actina, citosol hepático tipo 1 (anti-LC-1). (8)
- La Hepatitis Autoinmune (HAI) tipo 1 se caracteriza por la identificación serológica de ANA y ASMA. Los anticuerpos anti-actina también son frecuentes en la HAI tipo1. La HAI tipo 2 se caracteriza por la presencia de anticuerpos LKM y anti-LC-1. Existe un tercer grupo, definido por la presencia de anticuerpos SLA. La HAI tipo 1 es la HAI clásica, que representa la forma más frecuente de la enfermedad, con un 70-80% de los casos. Las HAI tipo 2 y 3 son bastante menos frecuentes. (9)

Elemental y microscópico de orina (EMO): demuestra la presencia de cilindros, cristales, cetonas, proteínas, hemoglobina, eritrocitos, urobilinogeno, bilirrubina o de patrón infeccioso asociado, y encasillar en una impresión diagnóstica.(5)

IMAGEN

Ultrasonido hepático

Colecistitis-colelitiasis

- La ecografía se debe realizar en la consulta inicial para todos los casos en los que se sospecha una colecistitis aguda (Recomendación 1, nivel A).

- Sensibilidad para colecistitis 50-88%, Especificidad para colecistitis 80-88%, (95 % IC (0.62–0.98), VPP 64%, VPN 80%.
- Hallazgos: Vesícula ampliada, paredes engrosadas, mucosa \geq 5mm, cálculos dentro de la vesícula, sombra acústica. (10)

Coledocolitiasis

- La sensibilidad de la ecografía abdominal para detectar coledocolitiasis es del 22-55%, pero alcanza el 77-88% para descubrir dilatación de la vía biliar (más de 8 mm de calibre en pacientes no colecistectomizados). A su vez, la ausencia de dilatación de la vía biliar posee un VPN del 95-96% para excluir coledocolitiasis. (11)

Pileflebitis

- En la ecografía se evidencia la presencia de material ecogénico en el de la luz de la vena porta y de la vena mesentérica. (12)

Ascariasis biliar

- En la ecografía el hallazgo de ascariasis es la visualización del o los parásitos dentro del árbol biliar. La imagen típica es la de líneas paralelas que siguen la dirección del colédoco, sin sombra acústica y que pueden introducirse dentro del parénquima hepático. En raras ocasiones puede observarse al parásito dentro de la vesícula biliar, pues las válvulas de Heister del conducto cístico, impiden la penetración del Ascaris. (13)

Hepatitis aguda

- La inflamación hepática puede reflejarse ecográficamente en una hipoecogenicidad difusa con aumento del brillo de los triados portales (imagen en “cielo estrellado”), que puede acompañarse de hepatomegalia y de edema de la pared de la vesícula biliar. (14)

Absceso hepático

- Detecta abscesos medianos o grandes, es útil para su punción guiada. Sensibilidad 80-96%. Para evaluar la orientación terapéutica, se ha utilizado la clasificación de N'Gbesso:
 - a) AHA no coleccionados (tipo I)
 - b) AHA coleccionados (tipo II)
 - c) AHA cicatrizados (tipo III). (15)

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS REALIZADOS:

Tabla 1: Biometría hemática

PARÁMETRO	(31/03/2016)	(05/04/2016)
Glóbulos blancos	5.41 x 10 ³	5.81 x 10 ³
Neutrófilos	52.1%	62.1%
Linfocitos	35.1%	29.0%
Monocitos	2.4%	6.7%
Eosinófilos	1.2%	1.1%
Hemoglobina	16.1 g/dl	16.2 g/dl
Hematocrito	48.4%	48.0%
MCV	89.1 fL	87.2 fL
MCH	29.7 pg	29.4 pg
MCHC	33.3 g/dL	33.7 g/dL
Plaquetas	142000/uL	199000/uL

Fuente: Laboratorio HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagómez

Tabla 2: Química Sanguínea

PARÁMETRO	RESULTADO
Glucosa	84.6 mg/dl
Urea	18.3 mg/dl
Creatinina	0.86 mg/dl

Fuente: Laboratorio HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagómez

Tabla 3: Química Sanguínea - Perfil Hepático

PARÁMETRO	(01/04/2016)	(04/04/2016)	(10/04/2016)	(14/04/2016)	(15/04/2016)
TGO	282 U/L	280 U/L	64.5 U/L	978.3 U/L	871.8 U/L
TGP	141 U/L	183 U/L	118.7 U/L	993.7 U/L	912.0 U/L
Bilirrubina Total	17.34 mg/dl	18.74 mg/dl	28.65 mg/dl	28.61 mg/dl	29.31 mg/dl
Bilirrubina directa	11.33 mg/dl	13.00 mg/dl	17.29 mg/dl	23.23 mg/dl	23.23 mg/dl
Bilirrubina indirecta	6.01 mg/dl	5.74 mg/dl	11.26 mg/dl	5.38 mg/dl	6.08 mg/dl
GGT	473.0 U/L	406.5 U/L	-	47 U/L	-
Fosfatasa Alcalina	-	332.5 U/L	-	136U/L	-
Proteínas Totales	-	-	-	6.26 g/dl	-
Albumina	-	2.81 g/dl	-	3.89 g/dl	-

Fuente: Laboratorio clínico Hospital básico privado Durán. Elaborado por: Ricardo Villagómez

Tabla 4: Tiempos de coagulación (04/04/2016)

PARÁMETRO	(04/04/2016)	(06/04/2016)	(10/04/2016)	(11/04/2016)
Tiempo de Protrombina (TP)	11 sg	15 sg	10 sg	11.3sg
Tiempo de Tromboplastina Parcial (TTP)	28 sg	31 sg	33 sg	31.9 sg

Fuente: Laboratorio clínico HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagómez

Tabla 5: Marcadores Virales (31/03/2016)

	(31/03/2016)	(7/04/2016)
VDRL	No reactivo	
VIH	No reactivo	
VIRUS DE HEPATITIS A	No reactivo	
VIRUS DE HEPATITIS B	No reactivo	
VIRUS DE HEPATITIS C	No reactivo	

Fuente: Laboratorio clinico. Club de Leones Ambato. Elaborado por: Ricardo Villagomez

Tabla 6: Marcadores serológicos autoinmunes hepatotropos (05/04/2016)

PARÁMETRO	RESULTADO	VN
ANTICUERPOS MUSCULO LISO (ASMA)	1/20	Negativo igual o inferior a 1/20
Anti KLM-1	<10	Positivo ≥ 10 U/mL Negativo <10 U/mL
ANTICUERPOS ANTINUCLEARES (ANA)	0.1	Negativo <1.0 Limite 1.0-1.2 Positivo >1.2

Fuente: Laboratorio de Especialidades Médicas, Dr Ochoa Marcelo. Elaborado por: Ricardo Villagomez

Tabla 7: Elemental y Microscópico de Orina (31/03/2016)

PARÁMETRO	RESULTADO
Densidad	1015
pH	6

VIRUS DE HEPATITIS A	No reactivo
Piocitos	2-4
Eritrocitos	0-1
Células	3-5
Bacterias	++
Bilirrubina	++
Urobilinogeno	++

Fuente: Laboratorio HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagomez

Tabla 8: Electrocardiograma (1/04/2016)

Electrocardiograma	Normal
--------------------	--------

Fuente: Imagenología HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagomez

Tabla 9: Eco de abdomen superior (04/04/2016)

Eco de abdomen superior	<p>Hígado de forma y tamaño normal, contornos regulares, estructura homogénea, ecogenicidad disminuida en forma difusa, con incremento de la ecogenicidad de los espacios pepiportales con un patrón de cielo estrellado. En este contexto no se observa lesiones solidas ni quísticas en el espesor del parénquima.</p> <p>El colédoco mide 3.7mm</p> <p>No hay dilatación de la vía biliar intra ni extrahepática</p> <p>Vesícula contraída versus vesícula de paredes gruesas secundaria a cuadro de hepatitis de etiología a determinar</p>
-------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p>Páncreas homogéneo</p> <p>Retro peritoneo y aorta sin alteraciones</p> <p>Bazo sin alteraciones</p> <p>Los riñones son de localización habitual sin ectasia ni litiasis</p> <p>No se observa líquido libre en cavidad abdominal</p> <p>IDg. Hígado hipocogénico, con vesícula de paredes gruesas, hallazgo en relación con proceso inflamatorio probablemente hepatitis de etiología a determinar</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Fuente: Imagenología HPDA. Elaborado por: Ricardo Villagomez. (Anexo 4)

4.2.DESCRIPCIÓN DE FACTORES DE RIESGO

En cuanto a los factores de riesgo relacionados con el paciente se encuentran:

- Esquizofrenia Paranoide diagnosticado desde hace 5 meses en tratamiento con Haloperidol Decanoato de depósito mensual, convirtiéndose en un paciente de difícil manejo y con posibilidad de abandono de tratamiento.
- Ausencia de reactivos para exámenes complementarios en la unidad de salud: durante la estancia hospitalaria del paciente, el Hospital General Docente Ambato no disponía de reactivos para perfil hepático, por lo que tuvieron que realizarse estos exámenes complementarios en unidades particulares. Además los exámenes complementarios para el diagnóstico de Hepatitis autoinmune, como lo son el estudio de anticuerpos, no se realizan en el hospital, y también tuvo que realizarse fuera de la unidad de salud.

4.3.ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO

Se recibe a paciente masculino de 25 años, con el único antecedente personal patológico de Esquizofrenia Paranoide en tratamiento con Haloperidol Decanoato de depósito mensual

desde hace 5 meses, que acude con dolor abdominal tipo continuo en hipocondrio derecho irradiado a epigastrio de 5 días de evolución, acompañado de alza térmica no cuantificada, ictericia, coluria, astenia e hiporexia. Al examen físico algico, se confirma ictericia muco cutánea generalizada, abdomen doloroso a la palpación de hipocondrio derecho, borde hepático a 4 cm por debajo de reborde costal. Este cuadro clínico nos encamina a varios síndromes: síndrome icterico febril agudo, síndrome pancreático y síndrome hepatobiliar.

Dentro del síndrome icterico febril agudo encontramos cuadros de origen pre hepático, intra hepático y post hepático. De origen pre hepático tenemos las siguientes enfermedades: Hemólisis (16) y la eritropoyesis ineficaz (17), al no tener evidencia de hemolisis ni clínica ni en los exámenes complementarios son descartadas.

Enfermedades de origen extra hepático incluimos:

- Enfermedad de Cligler Najjar (18): es una forma de ictericia familiar, de transmisión autosómica recesiva, producida por un déficit congénito de la bilirrubina-uridinadifosfato glucuronosiltransferasa (B-UGT). Al ser diagnosticada en recién nacidos con ictericia, queda descartada.
- Enfermedad de Gilbert (19): se debe a una mutación del promotor del gen *UGT1A1*. Comparte con el síndrome de Crigler- Najjar un déficit del sistema glucuroniltransferasa, responsable de la conjugación de la bilirrubina. Se diagnostica entre los 15 y los 30 años. Clínica de dolor abdominal episódica y sin coluria. Al ser nuestro paciente en este grupo de edad pero con clínica diferente es descartada (Anexo 11).

Dentro de las enfermedades ictericas intra hepáticas también se incluyen las no colestásicas y las que generan colestasis intra y extra hepática; sin colestasis se incluyen:

- Enfermedad de Dubin Johnson (20) ocurre debido a la expresión defectuosa del gen MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. La ictericia inicia en la infancia, alrededor de los 2 años de edad, pudiendo excepcionalmente

aparecer en periodo neonatal y en la adolescencia. Por la edad y por tener clínica de dolor abdominal e ictericia episódica se descarta como posible diagnóstico.

- Enfermedad de Rotor (5): Se diagnostica en niños y adolescentes, pero se observa ictericia leve desde el nacimiento. Clínica de ictericia sin prurito. Se pueden presentar ataques de dolor abdominal y alza térmica variable. Por edad y presentación de los síntomas se descarta como posible diagnóstico.

Las enfermedades ictericas colestásicas pueden presentarse de forma aguda y crónica, dentro de las patologías de presentación aguda tenemos:

- Intoxicación por fósforo blanco: la ingesta de este tóxico puede desencadenar una falla orgánica multisistémica y llevar a la muerte, está dada por la lesión de la membrana externa del hepatocito, que permite la entrada de iones sodio y calcio a la célula hepática, produciendo un daño mitocondria, generando alteraciones a nivel del ciclo de Krebs, y alteración en la síntesis de la urea con producción de hiperamonemia y formación de falsos neurotransmisores por deterioro del metabolismo de aminoácidos aromáticos. (21)

La intoxicación aguda tiene tres estadios:

- a) Primero: quemaduras en piel de primero a tercer grado según la intensidad de contacto dérmico con el tóxico; si la ingesta es oral se produce dolor abdominal tipo cólico que puede parecer un abdomen agudo, náuseas, vómito y diarrea. Este estadio dura de horas a dos días.
- b) Segundo: se presenta ictericia, elevación de las transaminasas y bilirrubinas, con niveles tóxicos de fósforo que lesionan los hepatocitos. Duración dos días a seis semanas; hay casos que pueden durar hasta 10 semanas.
- c) Tercero: signos de encefalopatía hepática y falla hepática fulminante.

Se evidencian alteraciones en hepáticas (clasificación de Child – Turcotte) (Anexo 12), metabólicas, cardiopulmonares, renales con desequilibrio acido-base, sistema óseo, neurológico y neuropsiquiátrico, que explican el desenlace muchas veces fatal de la intoxicación por este xenobiótico. (21)Nuestro paciente no refirió la ingesta de

sustancias tóxicas como el órgano blanco, no se incluye dentro de nuestro diagnóstico.

- Síndrome de Weil: Es una forma grave de Leptospirosis, producida más frecuentemente por la *L. Icterohaemorrhagiae*. (22) Predomina en el sexo masculino entre los 10 y 40 años de edad. Se caracteriza por ictericia, deterioro de la función renal, hemorragias, colapso vascular, alteraciones de la conciencia, fiebre elevada y continua entre los 4 a 7 días de comienzo de la enfermedad y una mortalidad elevada del 5 al 10%. Conjuntamente aparecen mialgias intensas, cefaleas, inyección conjuntival, trastornos digestivos, anemia, miocarditis y bradicardia relativa. La ictericia es el primer dato de gravedad, la hiperbilirrubinemia a predominio directa, suele ser menor a 20 mg/dl, la fosfatasa alcalina se encuentra moderadamente elevada y los niveles de transaminasas rara vez exceden 100-200 UI/L. La elevación de urea y creatinina con descenso del clearance más proteinuria, cilindruuria y hematuria marcan el compromiso renal (22). La nefropatía define la gravedad y el pronóstico de la enfermedad. Al no ser similar a la clínica de nuestro paciente se descarta esta enfermedad.
- Absceso Hepático Amebiano: causado por la *E. histolytica*, afecta principalmente a hombres entre 18-50 años, rara vez a niños. El cuadro clínico es de presentación aguda, con una o dos semanas de fiebre de inicio abrupto vespertina o nocturna (38.5 a 39.5° C) y dolor en hipocondrio derecho. (15). El examen físico, revela hepatomegalia y sensibilidad en el área hepática en 50% de casos. En ocasiones, el absceso se rompe al peritoneo, causando peritonitis (2 a 7%), trombosis de la vena hepática y de la vena cava inferior secundaria a la formación del absceso hepático. A diferencia de los pacientes con abscesos hepáticos piógenos, tienen mayor probabilidad de ser menores de 50 años de edad y ser del sexo masculino. Hombres alcohólicos entre los 20 y 40 años son el grupo más vulnerable. En la radiografía de tórax puede verse elevación del hemidiafragma y/o derrame pleural derecho. El Absceso hepático del lóbulo derecho se detectan hasta 74% de los pacientes, en el lóbulo izquierdo 14%, abscesos múltiples 22%. El ultrasonido detecta abscesos

medianos o grandes, es útil para su punción guiada. La tomografía es útil para detectar abscesos pequeños. (15)

- Absceso hepático piógeno: Los AHP suelen localizarse preferentemente en el lóbulo derecho, como consecuencia del mayor flujo sanguíneo. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, siendo las lesiones únicas predominantes. El tamaño es variable, con un diámetro entre los 5 y 10 cm, Butler T. y McCarthy C., en la revista Gut, de 1969, reportaron un caso de 25 cm tomando esto como referencia a partir de 20 cm para clasificarlos como gigantes. La mayoría de los AHP es secundaria a infección de la vía biliar o el tubo digestivo, sin ser las únicas vías de diseminación, pudiendo ser de origen Biliar, Vena porta, Arteria hepática, Extensión directa, Traumática, y Criptógena (23). Principales agentes *E. coli* y *Klebsiella*. Clínica: astenia, pérdida de peso, fiebre, anorexia y vómito. El signo clínico inicial es la fiebre hasta en 90% de los casos, seguido de la hepatomegalia y la hepatodinia 38 a 60% de casos. La ictericia aparece de 30 a 50%, más común en pacientes gravemente enfermos, sin ser ésta un factor pronóstico independiente; pérdida de peso de 31 a 51%, síntomas torácicos como derrame pleural, consolidación y frote pleural en 25%, ascitis en 25%, esplenomegalia en 10%, diarrea en menos de 10% y alteraciones del estado mental en 6%. (23)

Al ser ambos cuadros de presentación aguda, ambos se incluyen dentro del diagnóstico presuntivo del paciente en estudio

- Pileflebitis: La pileflebitis o trombosis infecciosa de la vena porta es una complicación poco frecuente de algunas infecciones intraabdominales pero con una significativa morbimortalidad. (12) La pileflebitis puede complicar cualquier infección abdominal o pélvica que ocurre en la región drenada por el sistema venoso portal, especialmente diverticulitis, y menos frecuentemente apendicitis, colangitis o enfermedad intestinal inflamatoria. Los gérmenes más frecuentemente aislados son *Bacteroides fragilis* seguidos de bacilos gramnegativos aerobios. Clínica de dolor abdominal y fiebre de 75%-100% de casos. Signos: defensa abdominal en hipocondrio derecho o generalizada, hepatomegalia, además

ictericia cuando se asocia a colangitis (12) El diagnóstico de la pyleflebitis requiere la demostración de trombosis venosa portal o existencia de gas en sistema portal generalmente acompañada de bacteriemia en paciente febril. (12) Al tener clínica similar al paciente en estudio, inicialmente se incluyó dentro del diagnóstico presuntivo, pero por no tener antecedentes ni hallazgos de intervenciones quirúrgicas recientes, después será descartado.

- Hepatitis Aguda: Como lo mencionamos en secciones anteriores, la hepatitis aguda es cualquier episodio de necrosis hepatocelular, determinado por una noxa patológica, o por un agente que hasta el momento no había generado enfermedad. (1) (24) Dentro de la etiología encontramos a los agentes hepatotropos como los son virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (V HB), virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis D (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y otros virus recién descubiertos, como el virus de la hepatitis G (VHG) y el virus de transmisión transfusional (VTT, o virus F)(Anexo 5). Otros como los virus de afectación sistémica: virus de Epstein Barr, citomegalovirus, rubeola, sarampión, herpesvirus, echovirus, adenovirus, agentes bacterianos y afines: leptospirosis, brucelosis, salmonelosis graves, parásitos, cuadros sépticos en general. Hay evidencia de hepatotoxicidad medicamentosa, que se explicaran en secciones próximas. Importancia se da al estadio inicial de enfermedades hepáticas metabólicas o autoinmunes: glucogenosis, fructosemia, galactosemia, enfermedad de Wilson, tirosinemia, hepatitis autoinmune, síndrome de Reye. (24)El parámetro analítico diagnóstico es la hipertransaminemia. (1)(2)(24) Cuanto más aguda sea la lesión, más significativa será la elevación enzimática, pero no se correlaciona con la gravedad ni con el pronóstico. Cifras de transaminasas superiores a 2.000 U/l (50-100 veces los valores normales) se observan casi exclusivamente en la lesión hepática isquémica o inducida por fármacos, y en algunas hepatitis virales agudas (por virus A o B). (1)(2)(24) En las restantes causas de lesión hepática aguda los enzimas no están tan elevadas (5-10 veces la normalidad), con excepciones, como algún caso de obstrucción aguda biliar, el cuadro clínico, la ecografía y los exámenes complementarios (descenso brusco de transaminasas y progresivo patrón colestásico), sugieren el diagnóstico. (2) Es frecuente observar un discreto

incremento de los marcadores de colestasis (bilirrubina, fosfatasa alcalina y GGT). Las cifras de lactatodeshidrogenasa (LDH) se elevan de forma muy importante en los casos de hepatitis isquémica. La biometría hemática mostrará una leve leucopenia en los estadios iniciales de algunas hepatitis virales y leucocitosis con neutrofilia en los casos de etiología séptica o alcohólica. Es necesario valorar la capacidad funcional del hígado para predecir los casos de hepatitis grave o fulminante que cursan con fracaso hepático agudo (Anexo 6). El signo más fiable es el alargamiento del tiempo de protrombina, que no responde a la administración parenteral de vitamina K. Las cifras de albúmina sérica, dada su vida media larga de unos 20 días, carecen aquí de valor pronóstico, salvo en las formas fulminantes subagudas. (1)(2)(24)

En busca del origen se realizarán los exámenes complementarios pertinentes. (2) Los casos sugestivos de hepatitis autoinmune que comiencen como una hepatitis aguda, se determinará la presencia de autoanticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomales de hígado y riñón tipo 1 (Anexo 8, 9, 10) (9) La hepatitis toxico-medicamentosa, se diagnostica por exclusión razonada de otras causas y se sustenta en el conocimiento previo de la hepatotoxicidad del fármaco, el tiempo de tratamiento y el que transcurre hasta la aparición de síntomas, la existencia de factores de riesgo y de fármacos concomitantes, y la respuesta a la retirada o a la reexposición al fármaco. El estudio de los marcadores séricos de las hepatitis virales es obligado en todos los casos de hepatitis aguda, dada la frecuencia de esta etiología. (1)(2)(24) La negatividad de los marcadores citados, con orientación diagnóstica de hepatitis aguda noAñoE, o un cuadro clínico sugestivo, hacen obligatoria la determinación de los marcadores de infección por virus herpes simple tipos 1 y 2, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr. (Anexo 7) (1)(2)(24)

La ecografía abdominal debe realizarse de forma sistemática en la sospecha o la evidencia clínica de hepatitis aguda. Permite descartar otras alteraciones hepáticas y ascitis de escasa cuantía. Su mayor rentabilidad consiste en el estudio del árbol biliar (inflamación o litiasis) y, en la modalidad eco-Doppler, identificar el síndrome de Budd-Chiari o la trombosis del eje esplenoportal. Las técnicas colangiográficas (colangiorresonancia y colangiopancreatografía retrógrada) estarán

indicadas en la sospecha de obstrucción biliar aguda. La obtención de biopsia hepática se reservará para los casos de hepatitis aguda de causa desconocida o cuando coexistan varios factores etiológicos, y puede aportar datos que conduzcan a tomar las medidas terapéuticas específicas (hepatitis autoinmune, hepatitis por citomegalovirus, enfermedad de Wilson). Hallazgos: infiltrado eosinofílico, esteatosis, colestasis y, en alguna ocasión, granulomas en los casos de toxicidad medicamentosa; cuerpos de Mallory, fibrosis pericelular y megamitocondrias en la hepatitis aguda alcohólica(anexo 10). La biopsia hepática permite el diagnóstico de enfermedades malignas que infiltran masivamente el hígado y pueden dar lugar a un fallo agudo. (1)(2)(24) Esta enfermedad, al tener la mayoría de signos y síntomas del paciente en estudio se convierte en la principal impresión diagnóstica a determinar su etiología.

Los cuadros de evolución crónica como la cirrosis Biliar Primaria y la Colangitis Esclerosante no cumplen con la evolución del paciente y son descartadas. Las enfermedades de origen post hepático generan colestasis extra hepática, donde incluimos:

- Patología biliar (Coledocolitiasis, Colangitis Aguda) (11): en el caso de la Coledocolitiasis es causa de ictericia obstructiva. Con clínica de dolor abdominal e ictericia. Los niveles medios de bilirrubina total se encuentran entre 1,5 y 1,9 mg/dl, y en menos del 30% de los casos superan los 4 mg/dl. Existe elevación de las enzimas de colestasis (FA y GGT), las transaminasas ALT y AST pueden elevarse de manera transitoria en la obstrucción brusca. La sensibilidad de la ecografía abdominal para detectar coledocolitiasis es del 22-55%, pero alcanza el 77-88% para descubrir dilatación de la vía biliar (más de 8 mm de calibre en pacientes no colecistectomizados). La ausencia de dilatación de la vía biliar posee un VPN del 95-96% para excluir coledocolitiasis. (11) Al ser similar a la clínica de nuestro paciente, forma parte de los diagnósticos presuntivos. La Colangitis Aguda o como infección ascendente de la vía biliar. Los principales microorganismos implicados son *E. coli*, *Klebsiella sp.*, *Streptococcus sp.*, *Pseudomonas sp.*, *Bacteroides sp.* y *Clostridium sp.*(11). La tríada de Charcot (fiebre, dolor en hipocondrio derecho e

ictericia) es la manifestación clásica. La existencia asociada de confusión e hipotensión se denomina pentada de Reynolds. Analíticamente destaca una alteración del perfil hepático con ictericia y leucocitosis. Los hemocultivos pueden ser positivos. El diagnóstico de colangitis aguda es clínico. La presencia de la tríada de Charcot permite establecer un diagnóstico de certeza de colangitis aguda. En caso de que no estén presentes todos los componentes de la tríada de Charcot, la presencia de datos de respuesta inflamatoria u obstrucción biliar también permiten alcanzar un diagnóstico de certeza. El principal factor de mal pronóstico es el fallo multiorgánico (shock, confusión, insuficiencia renal o respiratoria, coagulopatía, trombopenia o hiperbilirrubinemia). Otros factores de mal pronóstico son la fiebre (mayor de 39° C), leucocitosis, bacteriemia, hipoalbuminemia, absceso hepático, presencia de comorbilidades, edad avanzada (más de 75 años) y etiología maligna de la estenosis biliar. (11) Se incluye en los diagnósticos presuntivos por presentar clínica similar al paciente en estudio.

- Pancreatitis Aguda: (PA) es un proceso inflamatorio agudo que afecta a la glándula pancreática. Multicausal con consecuencias fatales en cuadros graves. La etiología alcohólica es más frecuente en hombres entre los 45-55 años, mientras que la pancreatitis aguda biliar es ligeramente más común en mujeres debido a su mayor tasa de colelitiasis y se incrementa con la edad(25). En nuestro medio, las causas más frecuentes de pancreatitis aguda son la litiasis biliar (50%), y el consumo de alcohol (15-20%) y hasta un 15-25% de los casos no logra identificarse una causa. En general el paciente que desarrolla una pancreatitis aguda de origen etílico toma 4 o más consumiciones de bebidas alcohólicas al día a lo largo de al menos 2 décadas, de forma continuada. Las principales causas de yatrogenia (secundaria a CPRE, CTPH o cirugía) y varios fármacos.(25) La hipertrigliceridemia >500 mg/dl, especialmente ≥ 1.000 mg/dl, puede producir una pancreatitis aguda. Cuadro clínico: dolor de inicio súbito o rápido en epigastrio irradiado a ambos hipocondrios y espalda “en cinturón o en puñalada”, continuo y de gran intensidad. La presencia de líquido en la fascia pararenal anterior, se asocia con puñopercusión renal dolorosa, náusea y vómito incoercible. La exploración del abdomen muestra dolor e

hipersensibilidad a la palpación predominantemente en el hemiabdomen superior y mesogastrio. Signos como fiebre, taquicardia y taquipnea forman parte del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Otros pacientes puede tener fallo orgánico al llegar a la emergencia (anuria, *shock*, insuficiencia respiratoria), con mortalidad elevada. En pancreatitis necrotizantes, en raras ocasiones el exudado hemorrágico diseca planos anatómicos hasta alcanzar el tejido subcutáneo, produciendo un tinte violáceo de la piel de flancos (signo de Grey-Turner, o en la región periumbilical (signo de Cullen); asociados a mal pronóstico. Dentro de los exámenes complementarios incluyen: biometría hemática, química sanguínea que incluya glucosa, función renal, enzimas hepáticas, calcio, sodio, potasio, amilasa, lipasa; el cuadro clínico más elevación de las enzimas pancreáticas 3 veces el valor normal para diagnóstico de la enfermedad.(Anexo 13) (25) Para valorar la severidad del cuadro existen escalas, una de ellas es el APACHE II (Anexo 14), con 14 parámetros, que permite establecer el *score* en cualquier momento evolutivo. Valores superiores a 8 predicen gravedad. (25)La escala BISAP con 5 parámetros un valor predictivo similar al APACHE II y de la misma aplicación.Otra escala es el Marshall (Anexo 15) con gran valor clínico. La proteína C reactiva (PCR), a las 48 horas de 150 mg/l. predicen necrosis pancreática.La TC tiene un papel fundamental en la confirmación de la gravedad de una PA ya que es el patrón oro para el diagnóstico de complicaciones locales, especialmente la necrosis. Además permite visualizar presencia de pseudoquistes. La TC está indicada no antes de las primeras 72 horas y en casos donde la evolución es grave. La gradación de la gravedad por TAC se basa en las escalas de Balthazar e índice TC (Anexo 16) (25). Por la clínica similar a la de nuestro paciente se incluye dentro de los diagnósticos en estudio.

- Ascariasis Biliar: causado por el *Ascaris lumbricoides*.El ciclo de vida de los áscaris inicia con la ingestión de los huevecillos, posteriormente la larva penetra la pared intestinal en el ciego, para entrar a la circulación portal, y de los vasos linfáticos migra a través del hígado y hacia el corazón por las venas suprahepáticas, cavidades derechas y arteria pulmonar hasta el parénquima, en donde se aloja dentro de los alvéolos, para posteriormente migrar a la tráquea y al esófago, retornando una vez

más al intestino a los dos o tres meses de la infección inicial, donde el parásito adulto se desarrolla e inicia la producción de huevecillos. (13)(26) Con la migración de los gusanos adultos a la vía biliar, la irritación causada por el helminto o sus excretas puede resultar en cólico biliar y espasmo del esfínter de Oddi, con obstrucción biliar parcial. En la ascariasis biliar se ha encontrado mayor predisposición de las mujeres (relación 7:3 respecto a los hombres), probablemente en relación a hormonas con actividad relajante del músculo liso. La edad media de presentación es de 35 años. Cuadro clínico de vómito y dolor abdominal localizado en hipocondrio derecho o epigastrio. Si el cuadro se complica con colangitis, pancreatitis o absceso hepático, los síntomas clásicos de cada patología se hacen evidentes. A la exploración física es común encontrar signos clínicos de desnutrición, postración, distensión abdominal, hepatomegalia e ictericia. La fiebre suele estar presente en casos complicados. (13)(26) El ultrasonido puede identificar áscaris en asas intestinales, colédoco, árbol biliar o páncreas, y describe el estado de las vías biliares intra y extrahepáticas y, en caso de existir complicaciones hepáticas como abscesos o pancreatitis. Al cursar con clínica similar a nuestro paciente, es uno de los diagnósticos en estudio.

La neoplasia de la cabeza del páncreas y la neoplasia de la vía biliar constituyen patologías de grupos de edad superior al del paciente en estudio, por lo que están descartados en el estudio del caso.

La insuficiencia hepática aguda, además de varios síntomas del paciente en estudio, presenta de Hipo o hiperventilación, Taquicardia, Hipotensión, Letargia, Ictericia, Petequias o púrpuras, (4)(5)(24) por lo que no es similar al paciente y es descartada esta enfermedad.

Dentro de la patología de origen biliar se incluyen la Colecistitis litiásica aguda, Coledocolitiasis y la Colangitis antes ya descritas, y se incluye dentro de estas en síndrome de Mirizzi:

- **Colecistitis Litiásica Aguda:** es la inflamación de la pared de la vesícula biliar causado por obstrucción del cístico por parte de uno o varios cálculos. Se genera una irritación de la pared por la acción tóxica de sales biliares y lípidos. Frecuentemente se asocia con infección de la bilis, siendo los principales microorganismos implicados *E. coli*, *S. faecalis* y *Klebsiella sp.* (11) El cuadro clínico se caracteriza por dolor en el hipocondrio derecho o epigastrio, intenso y prolongado (generalmente más de 4-6 horas), que puede irradiarse hacia la escápula derecha. El hecho de que la pared de la vesícula se encuentre inflamada condiciona la aparición de irritación peritoneal (signo de Murphy positivo). La ictericia traduce coexistencia de coledocolitiasis. El diagnóstico de certeza alcanza cuando existen datos de inflamación local (signo de Murphy, dolor o masa palpable en el hipocondrio derecho) o datos de inflamación sistémica (fiebre, leucocitosis o elevación de PCR), con hallazgos compatibles en las pruebas de imagen. El ultrasonido reporta engrosamiento de la pared vesicular (> 4 mm), el edema de pared (signo del doble contorno), el Murphy ecográfico positivo (valor predictivo positivo [VPP] del 92%) y la distensión vesicular (diámetro mayor superior a 5 cm). (11) Esta patología se incluye dentro del diagnóstico presuntivo del paciente en estudio
- **Síndrome de Mirizzi:** Síndrome consistente en ictericia obstructiva por compresión extrínseca benigna del conducto hepático común ocasionada por un cálculo impactado en el conducto cístico o en el cuello de la vesícula (bolsa de Hartmann). Csendes y col. en su clasificación del síndrome la dividen en cuatro tipos poniendo énfasis en la extensión de la erosión del conducto biliar y la fístula colecistobiliar asociada del grado I al V, generadoras de colestasis (Anexo 17)(27). La ecografía abdominal demuestra la presencia de un lito grande e inmóvil en el cuello de la vesícula biliar contraída, con dilatación de los conductos biliares por sobre ese nivel y con el conducto hepático común de calibre normal por debajo del mismo. (27) Las clasificaciones III y IV son generadoras de colestasis, por lo que entra en el diagnóstico presuntivo de nuestro paciente.

Realizado la agrupación sindrómica, las enfermedades que incluiremos en nuestro diagnóstico presuntivo son: Hepatitis Aguda, Colecistitis Litiásica Aguda, Coledocolitiasis, Colangitis Aguda, Pancreatitis Aguda, Síndrome de Mirizzi, Ascariasis Biliar, Pileflebitis, Absceso Hepático y Síndrome de Gilbert.

Para llegar a un diagnóstico definitivo es necesario un plan diagnóstico con una red de exámenes complementarios de laboratorio: biometría hepática, glucosa, urea, creatinina, ácido úrico, TGO, TGP, Fosfatasa Alcalina, GGT, bilirrubina total y directa, tiempos de coagulación, albumina, anticuerpos virales hepatotropos y marcadores serológicos autoinmunes, EMO, VIH, VDRL; en los exámenes de imagen se incluirá la ecografía abdominal. Cada uno de los exámenes complementarios seleccionados, en dependencia de su valor de sus hallazgos y de su patrón asociativo, nos encaminará a confirmar uno de nuestros diagnósticos presuntivos.

La biometría hemática (tabla 1) muestra valores de leucocitos dentro de los parámetros normales (5000/mm³), con diferencial de 52% de neutrófilos, 35 % de linfocitos, monocitos de 2.4% y eosinófilos de 1.2%, se evidencia que no existe un patrón infeccioso pero que puede existir un patrón inflamatorio, con hemoglobina de 16.1 g/dl se elimina la duda de anemia de cualquier origen. Una segunda biometría realizada 5 días después nos confirma lo dicho anteriormente sin cambios importantes, donde los leucocitos permanecen en 5810/mm³ con neutrófilos de 62%, linfocitos de 29%, monocitos se elevan a 6.7% aun dentro de los parámetros normales. Durante la hospitalización del paciente en el Hospital General Docente Ambato, no se disponía de reactivos para varios exámenes complementarios, así mismo hay exámenes que no se realizan en la unidad como lo son los marcadores serológicos autoinmunes. La química sanguínea (tabla 2) realizada en la unidad de salud con glucosa de 84 mg/dl, urea de 18.3 mg/dl y creatinina de 0.86 mg/dl, nos evidencia normoglicemia y función renal adecuada. El perfil hepático (tabla 3) solicitado y realizado en una unidad de salud privada con valores de TGO 282 U/L, TGP 141 U/L, bilirrubina total de 17.34 mg/dl, bilirrubina directa de 11.33 mg/dl, bilirrubina indirecta de 6.01 mg/dl, GGT de 473.0 U/L, evidencia hipertransaminasemia, hiperbilirrubinemia total dependiente de la directa, y una GGT elevada que muestra patrón de colestasis sin determinar aun si es de origen obstructivo. La segunda química sanguínea realizada 5 días después en una unidad de salud privada persiste la hipertransaminasemia y esta vez la

hiperbilirrubinemia total se eleva a 18.74 mg/dl con bilirrubina directa de 13.00 mg/dl, fosfatasa alcalina de 332.5 u/l y GGT de 406.5 U/L que persiste patrón colestásico, además albumina de 2.81 g/dl dentro de los parámetros normales. A los 6 días se realiza una nueva química sanguínea de la misma manera en una unidad de salud particular donde la hipertransaminasemia persiste con TGO 64.5 U/L, TGP 118 U/L, la hiperbilirrubinemia total se eleva a 28.65 mg/dl con bilirrubina directa de 17.29 mg/dl. Después de 4 días se realiza una nueva química sanguínea ya dentro de la unidad de salud con valores de TGO 978.3 U/L, TGP 993.7 U/L, persiste hiperbilirrubinemia total de 28.61 mg/dl dependiente de bilirrubina directa de 23.23 mg/dl, se reduce el patrón colestásico con fosfatasa alcalina de 136 U/L y GGT de 47 U/L. Al siguiente día se realiza una nueva química sanguínea donde persiste hipertransaminasemia con valores de TGO 871.8 U/L, TGP 912.0 U/L, se torna estacionaria la bilirrubina total con valores de 29.31 mg/dl dependiente de bilirrubina directa 23.23 mg/dl. La elevación progresiva de la bilirrubina total en dependencia de la directa con hipertransaminasemia con elevación de fosfatasa alcalina y de GGT demuestra un patrón inflamatorio hepático colestásico. El descenso del patrón colestásico nos encamina a pensar que nuestro diagnóstico definitivo es hepatitis aguda. El tiempo de protrombina y tiempo de tromboplastina parcial, realizado al 5to 7mo, y 11vo y 12vo día de hospitalización (tabla 4) permanecen dentro de los parámetros normales. Dentro de la unidad de salud se logró realizar marcadores virales (tabla 5) VIH, VDRL con resultado no reactivo, además se realizaron marcadores virales hepatotropos para Hepatitis A y Hepatitis B con resultado no reactivo. Al 7mo día de hospitalización se realiza virus de la hepatitis C en unidad de salud privada con resultado no reactivo. Los marcadores serológicos autoinmunes (tabla 6) realizados al 6to día de hospitalización en una unidad de salud particular tramitado a través de la red de salud pública, evidencian anticuerpos musculo liso (ASMA), anti KLM-1 y anticuerpos antinucleares (ANA) todos con resultado negativo, que descarta un origen autoinmune. El examen elemental y microscópico de orina (EMO) (tabla 7) nos demuestra que la presencia de la coluria es dependiente de bilirrubina y urobilinógeno elevado en sangre sin evidencia de patrón infeccioso. Para corroborar nuestro diagnóstico se realiza examen de imagen, ecografía de abdomen superior (tabla 9), donde se evidencia un hígado hipocogénico con vesícula de paredes gruesas, hallazgo en relación con proceso inflamatorio probablemente hepatitis de etiología a determinar. Por la

clínica del paciente y por exámenes de laboratorio e imagen, el diagnóstico más acertado es el de Hepatitis Aguda, que no es de origen viral ni autoinmune, tampoco de origen alcohólico, descartando la presencia abscesos intra hepáticos o de la presencia de trombos en la vena porta o mesentérica, también se descarta la presencia de cálculos y de parásitos en la vesícula y vía biliar, de un patrón inflamatorio pancreático nos encamina a diagnosticar que el origen de la Hepatitis Aguda es medicamentoso, y con antecedente patológico personal de Esquizofrenia Paranoide en tratamiento con Haloperidol Decanoato de depósito mensual desde hace 5 meses, es el fármaco de origen del cuadro clínico actual.

Demostrado el origen del cuadro clínico, la toxicidad de los medicamentos y específicamente de los psicofármacos es menester el conocimiento del mismo, a continuación se detalla brevemente la información:

HEPATOTOXICIDAD MEDICAMENTOSA

Se designa a la aparición de efectos deletéreos no intencionales que se producen con dosis farmacológicas utilizadas con fines profilácticos y terapéuticos. Incluye al menos, una de las siguientes alteraciones de los análisis bioquímicos hepáticos: 1) aumento de alanino aminotransferasa superior a dos veces el límite alto de la normalidad, 2) aumento de la concentración de bilirrubina directa sérica más de dos veces el límite alto de la normalidad, 3) aumento de aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina (FA) y la concentración total de bilirrubina, siempre que uno de ellos supere más de dos veces el límite alto de la normalidad. (30)

Los avances científicos y tecnológicos conllevan la mejoría del diagnóstico y tratamiento de muchas patologías, pero también están aumentando la incidencia de enfermedades yatrogénicas. Dado que el hígado es el principal órgano implicado en el metabolismo de nutrientes, fármacos y otros xenobióticos potencialmente tóxicos que deben atravesarlo antes de alcanzar el torrente sanguíneo y otros tejidos, lo hace particularmente susceptible a los fenómenos de toxicidad química. La hepatotoxicidad representa un problema sanitario de primer orden en aumento en las últimas décadas, dado que es una de las principales causas de muerte secundaria a medicamentos y supone la principal causa de retirada,

suspensión de comercialización y restricción de las indicaciones de productos farmacológicos del mercado farmacéutico en Europa y en Estados Unidos. (30)

Epidemiología

Se sabe que la incidencia de HTX está aumentando de forma paralela a la introducción de nuevos agentes en el mercado, al aumento de la esperanza de vida, la polimedicación y al uso cada vez más extendido de productos herbales. Un estudio prospectivo poblacional de incidencia de HTX publicado en los últimos años, realizado en una región francesa, analiza casos de daño hepático secundario a fármacos durante un periodo de tres años. Recoge una tasa de incidencia anual de $13,9 \text{ casos} \pm 2,4 \text{ DE}$ de HTX por cien mil habitantes, con una incidencia estandarizada global de 80 casos por millón de habitantes y año, de los cuales el 12 % precisaron hospitalización y el 6% fallecieron. Los autores del estudio extrapolaron dichos resultados al resto de la población francesa, calculando una incidencia de 8.000 casos de hepatotoxicidad nuevos al año, entre los cuales habría 500 fallecimientos por dicho motivo. Es importante señalar que estos resultados suponían un número de casos de HTX 16 veces mayor de los que se notifican a las autoridades sanitarias francesas, corroborando la existencia del problema de la infranotificación previamente expuesto. El porcentaje de casos de fallo hepático fulminante secundario a hepatotoxicidad de tipo idiosincrásico varía de un 7% a un 16% según estudios realizados en distintos países. La detección de aductos paracetamol-proteína (marcador subrogado de HTX) en un 19% de este tipo de pacientes ha arrojado nuevas evidencias sobre la responsabilidad de los fármacos en, al menos, una parte de los casos de fallo hepático idiopático. Aunque es importante tener presente que cualquier fármaco o sustancia ajena al organismo puede ser susceptible de provocar lesión hepática, existe una gran variabilidad en el potencial hepatotóxico de los distintos medicamentos. En la actualidad, los fármacos comercializados que presentan mayor prevalencia de hepatotoxicidad (alrededor de un 1%) son la isoniazida, la clorpromacina y la tacrina. (30)

La frecuencia de los fármacos imputados en eventos de toxicidad hepática cambia en el tiempo y de unos países a otros. Los de mayor hepatotoxicidad se evidencian en los antiinfecciosos, incluyendo los antituberculosos, los fármacos del sistema nervioso central y los músculoesqueléticos. En cuanto a la diferencia geográfica, el paracetamol es el fármaco que con mayor frecuencia es imputado como causa de HTX en el Reino Unido y

en Estados Unidos. En cambio, en nuestro ámbito el fármaco que de forma independiente produce mayor número de casos de HTX es el antibiótico amoxicilina-ácido clavulánico (14 % de todos los casos incluidos en un registro de hepatotoxicidad). Por último, otras sustancias que están ganando importancia en las reacciones hepatotóxicas son las drogas de abuso como la cocaína, el éxtasis y los derivados anfetamínicos, los productos herbales y los excipientes de las formulaciones de los fármacos. (30)

Etiopatogenia

Existen dos tipos de hepatotoxicidad: intrínseca e idiosincrásica. La HTX intrínseca, o dosis dependiente, es predecible y reproducible y ocurre con una minoría de fármacos. La HTX idiosincrásica, en cambio, ocurre de modo impredecible, no se relaciona con la dosis y no es reproducible en animales de experimentación. Esta última a su vez se divide en idiosincrasia metabólica e inmunoalérgica. El metabolismo de los fármacos en el hígado se produce fundamentalmente en dos fases. Las reacciones de fase I consisten en reacciones de oxidación y reducción que modifican o crean nuevos grupos funcionales, así como reacciones de hidrólisis que rompen los enlaces ésteres y amidas y liberan también nuevos grupos funcionales. Estos cambios se siguen de un aumento de la hidrosolubilidad de los metabolitos, lo cual facilita su excreción biliar y urinaria. Las reacciones de fase II son reacciones de conjugación en las que el fármaco o un metabolito derivado del mismo se acoplan con substratos endógenos como el ácido glucurónico, acético o sulfúrico, que nuevamente generan metabolitos más solubles en medios hídricos facilitando de esta forma su excreción. La mayoría de los mecanismos celulares implicados en la lesión hepática tóxica idiosincrásica siguen siendo desconocidos. La hipótesis más plausible es la generación de metabolitos reactivos durante las reacciones de biotransformación hepática de fase I controladas por el citocromo P-450 (CYP450), un conjunto de enzimas microsomales bajo control genético. La ausencia de un determinado CYP o la presencia de polimorfismo en uno o varios CYP determinaría bien la inactivación del compuesto original (tóxico) o bien la formación de metabolitos aberrantes (idiosincrasia metabólica). El resultado de éste proceso es la presencia intracelular de radicales libres o compuestos electrofílicos que depleccionan el glutatión de las células, se unen covalentemente a proteínas, lípidos o ácidos nucleicos o inducen peroxidación lipídica. La lesión citotóxica

culmina en la muerte celular por necrosis o apoptosis. La necrosis es consecuencia directa de la peroxidación de los lípidos de membrana, dando lugar a la rotura celular y a la salida de componentes citosólicos al espacio extracelular. La apoptosis en cambio se caracteriza por la condensación progresiva de la cromatina nuclear, descrita sobre todo en relación con la toxicidad por ácidos biliares y mediados por un mecanismo dependiente de Fas (proteína receptora de la familiar de receptores del factor de necrosis tumoral alfa). El exceso de ácidos biliares en el citosol hepático ocasiona una traslocación del Fas citosólico a la membrana, uniéndose a su ligando fisiológico (FasL), lo cual desencadena la cascada de caspasas que culmina en la apoptosis celular. Sin embargo, el efecto citotóxico también puede ser secundario al estrés oxidativo que se genera durante el metabolismo de las toxinas. En situación de estrés oxidativo se produce una depleción de ATP, la oxidación de grupos sulfhidrilo de las proteínas, trastornos en la hemostasis iónica y un aumento sostenido en la concentración intracelular de Ca^{++} . Todo esto conduce en última instancia a la pérdida de la integridad celular. En una minoría de casos el metabolito reactivo presumiblemente forma aductos con proteínas o con el propio enzima microsomal que lo ha generado, comportándose como un neoantígeno. Estos neoantígenos, formados a nivel del citosol, migran hacia la membrana celular bien vía vesicular o uniéndose a moléculas HLA de membrana, desde donde estimulan la respuesta inmune celular y humoral dirigida contra las células hepáticas originando así las reacciones idiosincrásicas inmunoalérgicas o por hipersensibilidad. En raras ocasiones la hepatotoxicidad idiosincrásica sobreviene por un fallo genéticamente condicionado en los sistemas enzimáticos de detoxificación (reacciones de fase II) encargados de neutralizar los metabolitos reactivos, los cuales pueden dar lugar a determinados síndromes como la colestasis, al inhibir transportadores específicos de la bilis, o a la esteatosis microvesicular y esteatohepatitis al alterar la β -oxidación mitocondrial (Anexo 20, 21, 22). En resumen, los mecanismos de hepatotoxicidad incluyen la necrosis celular por peroxidación lipídica, la apoptosis, el estrés oxidativo, la formación de metabolitos reactivos que pueden llevar a reacciones inmunológicas o autoinmunes, y las alteraciones de la función mitocondrial. (30)

Factores de riesgo

La susceptibilidad individual al daño hepático farmacológico depende de factores tanto genéticos como adquiridos. Dichos factores actuarían presumiblemente mediante la inducción o inhibición del CYP, o mediante la interferencia con los sistemas enzimáticos detoxificadores. Los factores de riesgo comúnmente relacionados con las reacciones adversas hepáticas son los factores genéticos, la edad, el sexo, los factores metabólicos y hormonales, el consumo de alcohol, el uso concomitante de otros medicamentos y la presencia de determinadas enfermedades subyacentes:

- **Factores genéticos.** La variabilidad genética es posiblemente el factor de riesgo más importante en hepatotoxicidad, ya que el polimorfismo genético tiene una fuerte influencia en el metabolismo de los medicamentos y sustancias ajenas al organismo. Los factores genéticos determinan no sólo la actividad de las vías de metabolización de fármacos y otras sustancias xenobióticas, sino también la efectividad de los factores protectores del huésped como los antioxidantes y la regulación de la respuesta inmunológica. La existencia de polimorfismos genéticos del complejo enzimático citocromo P-450 y de otras enzimas hepáticas provoca una variabilidad individual en el metabolismo de los medicamentos que puede favorecer o producir reacciones de hepatotoxicidad. El ejemplo más característico es la asociación entre el déficit de CYP2D6 y la HTX secundaria a perhexilina. También se ha observado una asociación entre el déficit de CYP2C19 con la HTX secundaria al tetrabamato, combinación de febarbamato, difebarbamato y fenobarbital, y la producida por la troglitazona o el polimorfismo del CYP2E1 y la HTX por fármacos antituberculosos. La disminución de la capacidad de acetilación debido a la reducción del N-acetil transferasa tipo 2 (NAT2) o acetiladores lentos se ha incriminado en la toxicidad por sulfonamidas, hidralacina o isoniazida. Actualmente existe controversia respecto a si variaciones genéticas en moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA II) determinarían cierta predisposición a las RAH debido al papel que desempeñan en la respuesta inmunológica. Sin embargo, sí se ha observado una influencia genética del HLA II en la expresión bioquímica de

la lesión hepática colestásica o mixta (relación directa con los alelos HLA-DRB1*15 y HLA DQB1*06 e inversa con la expresión de los alelos DRB1*07 y DQB1*02), lo cual explicaría la posibilidad de producir distintos tipos de lesión por un mismo fármaco. Además, dichos hallazgos sugieren que una parte importante de casos de HTX de tipo colestásico/mixto podría tener un origen inmunoalérgico determinado genéticamente. (30)

- **Edad.** Controvertido por generación de hepatotoxicidad a diferentes etapas de la vida.
- **Sexo.** mayor riesgo de hepatotoxicidad en el sexo femenino, fundamentalmente en algunas variedades como la hepatitis crónica o la toxicidad producida por determinados fármacos como el halotano, la alfa-metildopa, la tetraciclina, la nitrofurantoína y el diclofenaco. En cambio, la hepatotoxicidad por azatioprina parece ser más frecuente en el sexo masculino. Una publicación reciente demuestra hepatotoxicidad similar en ambos sexos, con predominio del sexo masculino en edades avanzadas y una mayor frecuencia del sexo femenino en pacientes con fallo hepático fulminante.
- **Factores metabólicos y hormonales.** Algunos factores metabólicos y hormonales como la obesidad, la desnutrición, la gestación y el hipertiroidismo incrementan el riesgo de toxicidad hepática por algunos fármacos. Ejemplo de lo expuesto es el aumento del riesgo de HTX secundaria a halotano y metotrexato en pacientes obesos y/o con otros factores relacionados con la patogenia de la esteatohepatitis no alcohólica. En cambio, la malnutrición aumenta el riesgo de intoxicación por paracetamol en probable relación con la depleción de glutatión.
- **Alcohol.** El consumo de alcohol incrementa el potencial hepatotóxico de medicamentos como el metotrexato, la isoniazida, el halotano, la cocaína y el paracetamol. El mecanismo es complejo y podría combinar la inducción de la isoforma CYP2E1, involucrada en el metabolismo de estas sustancias, el agotamiento intracelular de glutatión (resultado de la inhibición directa de su síntesis) y la malnutrición que suele acompañar al alcoholismo crónico.
- **Fármacos.** Las interacciones entre fármacos pueden predisponer a la hepatotoxicidad, tanto por inducción de determinados isoenzimas del CYP,

aumentando así la tasa de producción de metabolitos reactivos, como por inhibición del mismo.

- **Enfermedades asociadas.** Algunas enfermedades aumentan el riesgo de hepatotoxicidad, los pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son más susceptibles al efecto tóxico del timetroprim-sulfametoxazol y las sulfonamidas. En general, la presencia de enfermedad hepática subyacente no parece ser un factor de riesgo de HTX, excepto para determinadas situaciones específicas.
- **Dosis.** Algunos fármacos producen hepatotoxicidad dependiendo de la dosis administrada. En estos casos, cuanto mayor es la dosis mayor es el riesgo de sufrir hepatotoxicidad. Pero se puede plantear una reducción de la dosis del fármaco sin suspenderlo totalmente. (30)

Tipos de lesión hepatotóxica

Aunque el hepatocito es la célula diana habitual del efecto tóxico de los medicamentos sobre el hígado y la hepatitis aguda icterica o anictérica la forma de presentación más frecuente de la hepatotoxicidad (90% de los casos), cualquier célula parenquimatosa o no parenquimatosa del hígado puede resultar dañada de forma aislada o combinada, pudiendo simular cualquier tipo de enfermedad hepática conocida. Por lo tanto, el tipo de lesión va a depender fundamentalmente de la célula hepática predominantemente afectada:

- La lesión de los - *hepatocitos* puede producir hepatitis aguda o crónica, esteatosis, hepatitis colestásica, cirrosis, hepatitis granulomatosa o tumores.
- El daño de los - *colangiocitos* desembocaría en la aparición de colangitis aguda o crónica, o más raramente colangitis esclerosante.
- La toxicidad sobre las - *células endoteliales* podría ser causa de enfermedad venooclusiva hepática, peliosis hepática, síndrome de Budd-Chiari o incluso del desarrollo de un angiosarcoma.
- El ataque de las - *células estrelladas* (células de Ito) puede causar fibrosis hepática.

A. Lesión hepática aguda

- La lesión hepatocelular (citólítica, citotóxica) se caracteriza por un incremento aislado de ALT mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre ALT/FA expresada en múltiplos del límite superior de la normalidad mayor de 5. Los síntomas suelen ser inespecíficos, simulando generalmente una hepatitis viral aguda. Es la forma de HTX más frecuente y puede ser debida tanto a un mecanismo intrínseco (paracetamol), como idiosincrásico. La biopsia hepática suele mostrar grados variables de inflamación y necrosis de predominio centrolobulillar. La recuperación suele darse de 1-3 meses tras la suspensión del tratamiento.
- La lesión colestásica se manifiesta por un incremento aislado de Fosfatasa Alcalina (FA) mayor del doble del límite superior de la normalidad o una relación entre Alanina aminotransferasa/Fosfatasa Alcalina (ALT/FA) menor de 2. Dicho tipo de lesión puede ser de dos tipos:
 - ✓ Colestasis blanda, pura o canalicular: poco frecuente y se caracteriza por la aparición de ictericia y prurito con transaminasas normales o mínimamente alteradas en ausencia de signos de hipersensibilidad. La biopsia hepática muestra colestasis hepatocitaria y canalículos biliares dilatados con trombos de bilis, pero sin evidencia de necrosis o inflamación. El pronóstico de este tipo de lesión es bueno, siguiéndose de una recuperación completa y sin secuelas. Los medicamentos asociados a esta clase de alteraciones son los esteroides sexuales, la citarabina y la azatioprina. (30)
 - ✓ Hepatitis aguda colestásica o variedad - hepatocanalicular: se manifiesta clínicamente por un cuadro de dolor a nivel del hipocondrio derecho que puede simular una patología de la vía biliar extrahepática, acompañándose frecuentemente de manifestaciones de hipersensibilidad. Los hallazgos histológicos incluyen inflamación portal y ductal, y necrosis hepatocitaria, junto a colestasis prominente de predominio centrolobulillar. La evolución natural de este cuadro es la resolución espontánea a los 3 meses de la suspensión del fármaco, aunque ocasionalmente puede cronificarse debido a la destrucción de los conductillos biliares, conocido como ductopenia o síndrome de la desaparición de conductos biliares. Entre los fármacos que han

sido involucrados con este tipo de lesión los más destacados son la amoxicilina-clavulánico, los antibióticos macrólidos y las fenotiazinas.

- La lesión hepatocelular/colestásica mixta se asocia al aumento de ALT y FA mayor del doble del límite superior de la normalidad y una relación entre ALT/FA entre 2 y 5. Las manifestaciones clínico-patológicas incluyen datos tanto de lesión hepatocelular como colestásica e incluye también en este grupo las lesiones granulomatosas. Se asocia frecuentemente a síntomas de hipersensibilidad y el pronóstico es generalmente bueno.

Dicha clasificación es aplicable únicamente a síndromes de toxicidad hepática aguda (menos de tres meses de evolución) y tiene una correspondencia aproximada con la lesión hepatocelular, colestasis canalicular y hepatocanalicular respectivamente.

B. Lesión hepática crónica

Las RAH se definen como crónicas cuando las anormalidades bioquímicas persisten más allá de tres meses. La persistencia del daño hepático puede ser debida a una exposición prolongada al producto responsable o bien a la secuela de un daño agudo. (30)

Manifestaciones clínico-patológicas

Se presenta desde asintomáticas y reversibles de las enzimas hepáticas hasta necrosis hepática masiva e insuficiencia hepática fulminante. La mayoría de las reacciones hepatotóxicas cursan de forma asintomática o con síntomas inespecíficos, por lo que se descubren habitualmente mediante la aparición de una elevación de los niveles de transaminasas (ALT y AST) o de las enzimas de colestasis (GGT y FA) en la analítica sanguínea. Los síntomas más frecuentes, cuando aparecen, son la astenia, la hiporexia, el malestar general, molestias a nivel del hipocondrio derecho y la ictericia. Otros síntomas y signos como la fiebre, el exantema cutáneo y la eosinofilia en sangre periférica son datos sugestivos de inmuoalergia que aparecen en un 20-25% de los casos de HTX. El incremento bioquímico aislado de la enzima hepática gamma-glutamyl transpeptidasa es la reacción hepática a fármacos más frecuente y traduce un fenómeno de “inducción enzimática microsomal” sin repercusión patológica. Este hallazgo es especialmente común con la medicación antiepiléptica (difenilhidantoína y fenobarbital), pero muchos otros

fármacos como la rifampicina y las benzodiazepinas pueden también causarla. El panel de expertos del Grupo Internacional de Consenso definió el daño hepático como la elevación de la ALT o bilirrubina total al doble del límite superior a la normalidad, o la elevación combinada de AST, FA o bilirrubina total, siempre que una de ellas supere el doble del límite superior a la normalidad. (30)

Diagnóstico de hepatotoxicidad

Es de vital importancia el diagnóstico correcto y temprano de las reacciones adversas hepáticas tanto para prevenir la evolución a formas más graves o su cronificación como para evitar la recurrencia del evento. Es más, un diagnóstico erróneo de HTX puede impedir o retrasar el diagnóstico etiológico correcto y por consiguiente también su tratamiento. Las principales razones que explican la dificultad diagnóstica en este tipo de patología son:

- Características clínicas inespecíficas.
- Ausencia de parámetros específicos
- La enfermedad para la que se prescribe el fármaco sospechoso también puede producir alteraciones hepáticas.
- Toma de varios fármacos hepatotóxicos (ejemplo: combinación de fármacos antituberculosos y antirretrovirales).
- Compuestos que se consideran seguros como los productos de herboristería.
- Dificultad en el análisis de los medicamentos ingeridos por automedicación, compuestos ilegales, olvido o medicamentos comprados por la red.
- Hepatitis fulminante o subfulminante que no deja tiempo de evolución cronológica y no permite una valoración de los fármacos ingeridos.

La hepatotoxicidad no sólo es una enfermedad infradiagnosticada, debido en gran parte al bajo nivel de sospecha existente, sino también mal diagnosticada. Los ensayos clínicos precomercialización no incluyen suficiente número de pacientes para la detección de fármacos con potencial hepatotóxico, el diagnóstico precoz y correcto de HTX puede hacer que el tiempo entre la introducción de un medicamento en el mercado y su retirada se acorte, con la evidente reducción del riesgo de exposición para el resto de la población. Por lo tanto, es fundamental la sospecha clínica inicial de HTX ante cualquier cuadro de

disfunción hepática, así como su posterior estudio y confirmación diagnóstica. La disponibilidad de marcadores moleculares de toxicidad hepática aplicables en la práctica clínica parece aún lejana. Es más, las técnicas de laboratorio disponibles hoy día para el diagnóstico de HTX son escasas y sólo son útiles en casos específicos y en su mayoría en el ámbito de la investigación como se describe a continuación:

- Demostración de niveles tóxicos del fármaco en sangre periférica.
- Determinación de metabolitos del fármaco en hígado.
- Niveles periféricos de IgE total.
- La demostración de aductos de paracetamol-proteína en suero presenta alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la hepatotoxicidad por paracetamol y podría ser en el futuro una técnica a aplicar no sólo en las intoxicaciones por sobredosis por dicho fármaco sino también en los casos de enfermedad hepática de causa desconocida.
- Demostración de la presencia de anticuerpos circulantes contra el fármaco, como los anticuerpos contra fracciones del citocromo P-450, sólo aplicable a un número limitado de compuestos, en su mayoría retirados del mercado y que se realiza únicamente en el ámbito de la investigación con escasa utilidad en la práctica clínica habitual (AMA M6-iproniacida, antiLKM2-ácido tienílico, anti-CYP1A2-dihidralacina, anti CYP2E1-halotano, antimicrosomas hepáticos-carbamacepina y anti epóxido hidrolasa antimicrosomal-germander).

El test de transformación linfocitaria in vitro se ha testado y usado en un intento de evidenciar casos de alergia farmacológica. Dicho método consiste en exponer las células mononucleares o linfocitos de sangre periférica del paciente al fármaco o sustancia sospechosa y la posterior determinación de la proliferación linfocitaria mediante timidina radio. Aunque una respuesta positiva ha sido considerada como una evidencia específica de que el fármaco es el responsable del daño hepático, tal respuesta puede reflejar únicamente una exposición previa al mismo, es decir, una sensibilización previa. Y al contrario, un resultado negativo no excluye la presencia de alergia al compuesto. Además, dichas pruebas son difíciles de estandarizar, son poco reproducibles entre distintos laboratorios y no han alcanzado aceptación clínica por lo que es usado en pocos países. (30)

Debido a la ausencia de criterios clínicos o marcadores específicos en la mayoría de los casos, el diagnóstico constituye un verdadero desafío para los profesionales basado en el juicio clínico. Esto implica que el establecimiento de causalidad se realice mediante un proceso secuencial “paso a paso”, que requiere un alto índice de sospecha clínica y que está basado en la evidencia circunstancial de la exposición a un agente con potencial hepatotóxico, la exclusión de otras causas alternativas de daño hepático y la presencia de criterios “positivos” que apoyan el diagnóstico de HTX.

Evidencia de exposición a fármacos y evaluación del potencial hepatotóxico

El primer paso para el diagnóstico de HTX, tras la sospecha clínica, es la realización de una anamnesis general y farmacológica minuciosa que tenga en cuenta todos los productos de prescripción o de libre dispensación consumidos en los meses previos. También es importante anotar la presencia de factores de riesgo y si han existido reacciones tóxicas a medicamentos en el pasado. Los medicamentos con potencial hepatotóxico pueden tener características específicas propias o “Firma” en cuanto a la temporalidad, tipo de lesión y las manifestaciones clínicas que producen, por lo tanto, aunque existe gran variabilidad interindividual, el conocimiento de estos datos es importante a la hora de la evaluación de casos de lesión hepática inducida por medicamentos. Esto demuestra lo abierta y alerta que debe estar la mente del profesional clínico a la hora de evaluar pacientes con sospecha de hepatotoxicidad. (30)

Secuencia temporal compatible

Dentro de la historia farmacológica es importante hacer hincapié en la relación temporal entre la exposición al agente sospechoso, la aparición de la lesión hepática y la mejoría o desaparición de la misma tras su suspensión. En primer lugar y de forma obvia, se debe determinar si el tratamiento se instauró antes de la aparición del síndrome clínico. Este punto es en ocasiones difícil, dado que con frecuencia el cuadro comienza con síntomas generales inespecíficos no identificados, de hecho el agente sospechoso puede haber sido prescrito para el tratamiento de dichos síntomas iniciales.

El período de latencia entre el inicio del tratamiento y la aparición del síndrome hepático es variable, siendo más frecuente que ocurra entre una semana y tres meses tras la

introducción del fármaco (5-90 días) en los casos de hepatotoxicidad idiosincrática y de horas tras la sobredosis de hepatotoxinas intrínsecas. Un periodo mayor de 3 meses es menos habitual, pudiendo darse en el caso de fármacos que producen una hepatotoxicidad por acumulación gradual de metabolitos tóxicos. Si bien la hepatitis aguda tóxica rara vez ocurre tras más de 12 meses de exposición, sí puede darse en otras variedades de alteración hepática crónica como la esteatohepatitis, la hepatitis crónica y la fibrosis o en el caso de lesiones vasculares y tumorales. A la inversa, un período de latencia muy corto (1 o 2 días) es compatible siempre que el paciente se haya “sensibilizado” por una exposición previa al compuesto en los casos de hepatotoxicidad inmunoalérgica.

Exclusión de causas alternativas de lesión hepática

La carencia de especificidad clínica y de laboratorio de las reacciones hepatotóxicas obliga a excluir otras causas de daño hepático explicado en secciones anteriores. (30)

Criterios positivos

Excluido otras causas, se evalúa la evolución del cuadro tras la suspensión del agente causal, la presencia de reexposición positiva, el hallazgo de lesiones anatomopatológicas compatibles y la identificación de la firma farmacológica particular en el patrón biológico de lesión. La presencia de manifestaciones extrahepáticas como lesiones cutáneas (exantema, Síndrome de Lyell o Síndrome de Stevens-Johnson), fiebre, manifestaciones hematológicas (eosinofilia, granulocitopenia, trombopenia o anemia hemolítica) y afectación de otros órganos (riñón y páncreas) son fuertemente sugestivas de hipersensibilidad a fármacos. Sin embargo, dado que estos signos ocurren en una minoría de casos (23 % de los casos del Registro Español de Hepatotoxicidad), su sensibilidad es muy baja.

La evolución del cuadro tras la supresión del agente sospechoso puede contribuir, de igual modo, al establecimiento de la causalidad. La rápida mejoría clínica y del perfil hepático es la regla al interrumpir el fármaco responsable. Si el patrón de lesión es hepatocelular, un descenso de al menos un 50% en los niveles séricos de ALT o AST durante los primeros 30 días (particularmente si ocurre durante la primera semana) tras la suspensión constituye una evidencia de peso a favor del fármaco. La colestasis tóxica, por su parte, tiene una

resolución habitualmente más lenta que la hepatocelular, pudiendo persistir alteraciones analíticas hasta un año tras la retirada del medicamento. Notables excepciones que impiden evaluar el efecto de la retirada son la progresión del episodio de hepatitis aguda a una insuficiencia hepática fulminante, el trasplante hepático, el exitus o los casos que evolucionan a la cronicidad. A la inversa, un fenómeno de “adaptación” cuya consecuencia es la mejoría a pesar de la continuación del tratamiento es frecuente con algunos agentes como las estatinas.

La reexposición positiva al agente sospechoso con la consiguiente recidiva del daño hepático es considerado como el “gold standard” en la evaluación de HTX. Se considera diagnóstico un incremento del doble de los valores de ALT y FA tras la reexposición para la lesión hepatocelular o colestásica respectivamente. La recidiva clínica del cuadro es especialmente probable cuando el episodio índice se asoció con manifestaciones de hipersensibilidad. Por esto y por razones éticas, resulta inaceptable realizar la readministración de un fármaco sospechoso de producir HTX de forma no accidental debido al riesgo de precipitar un cuadro hepático grave. La única indicación de su realización sería en los casos de imputación poco probable en los que no haya medicamentos alternativos para el tratamiento de enfermedades graves. (30)

Las lesiones debidas a fármacos pueden simular cualquier enfermedad hepática conocida. Este hecho hace que la biopsia hepática rara vez proporcione el diagnóstico definitivo y por lo tanto no es imprescindible para la evaluación de causalidad en HTX. Las indicaciones para su realización están restringidas a los casos en los que la etiología tóxica es menos probable y deban excluirse otras causas alternativas, cuando el fármaco sospechoso no haya sido previamente imputado en reacciones hepatotóxicas con el fin de caracterizar el patrón de lesión que produce y con fines pronósticos (por ejemplo evaluar la fibrosis residual o la presencia de ductopenia). Aunque los resultados anatómicos patológicos no son patognomónicos, los hallazgos histológicos que sugieren hepatotoxicidad son los siguientes: necrosis de predominio centrolobulillar (área de mayor actividad del CYP), esteatosis microvesicular particularmente si es zonal y asociada a necrosis, lesiones mixtas (necrosis y colestasis), infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos, granulomas, lesiones destructivas de los ductos biliares y colestasis periportal y lesiones vasculares.

Estrategias de monitorización y control de la función hepática

Existen algunos fármacos en los que es conocido que existe un riesgo de lesión hepática relativamente frecuente, o bien que este riesgo puede asociarse a gravedad, en los que se han definido estrategias de monitorización y control de la función hepática para tratar de evitar el desarrollo de lesiones graves. (30)

HEPATOTOXICIDAD POR PSICOFÁRMACOS

Las drogas psicotrópicas con potencial hepatotóxico pueden ser clasificadas en función de su uso previsto: 1) antipsicóticos- neurolepticos incluyendo fenotiazinas, butirofenonas, y clozapina; 2) Los antidepresivos tricíclicos, incluyendo la serotonina inhibidores de la recaptación, y los inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO); 3) ansiolíticos como las benzodiazepinas; 4) inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como tacrina; y 5) las drogas incluyendo el abuso de la cocaína y el éxtasis. Los anticonvulsivos representan otra clase de drogas del sistema nervioso central (CNS), pero no serán considerados para el presente análisis. La hepatotoxicidad de los psicofármacos se produce en una proporción variable pero pequeña de los usuarios y por lo tanto se puede considerar impredecible o idiosincrático. Cuando estos eventos adversos poco frecuentes se producen en asociación con erupción cutánea, eosinofilia, y / o una rápida reexposición positiva, suficiente evidencia circunstancial existe para atribuir el mecanismo a una reacción de hipersensibilidad inmunológica. Manifiestas reacciones agudas a las drogas tienden a tener características clínicas de hepatitis (destrucción del parénquima hepático), colestasis (alteraciones de la secreción de la bilis), o ambos. Las reacciones hepatotóxicas a las drogas psicotrópicas son conformes a estos patrones generales. Además, como con la mayoría de las drogas hepatotóxicas, las drogas psicotrópicas individuales tienen un característico patrón de la lesión, es decir, colestásica para algunos (por ejemplo, clorpromazine, haloperidol, antidepresivos tricíclicos), hepáticas para otros (por ejemplo, hidracinas, inhibidores de la MAO, cocaína, éxtasis). (3)(28)

Los neurolepticos

Fenotiazinas. Dentro de esta familia numerosos fármacos asociados con lesión hepática. Existe hasta un 20% de enfermedad hepática asintomática y solo del 0,1% -1% debutan con síntomas. Características de hipersensibilidad se observan en aproximadamente la

mitad de los casos de fenotiazina. La Clorpromazina ha sido el más ampliamente estudiado. Las características clínicas parecen estar representada por una mezcla de reacción de hipersensibilidad y la toxicidad de metabolitos. Los conductos biliares pueden ser un importante objetivo, y un ductopenia. La mayoría de los trabajos sobre la fisiopatología de la experimentación la colestasis inducida por la Clorpromazina se remonta unos 20 años, e implica metabolitos reactivos Cating, con daño a las membranas y al citoesqueleto, y perfusión sinusoidal inducida por prostaglandinas anómalas. El metabolismo de la Clorpromazina es muy complejo. Experimentalmente, se produce un deterioro relacionado con la dosis en la secreción de bilis, inhibición de la adenosina NaK trifosfatasa y la fluidez de la membrana se altera.

Estructuralmente el anillo hidroxilado son productos más potentes y el producto sulfoxidación menos potente. En animales de experimentación, la colestasis relacionada con la dosis se induce dentro de minutos. La Clorpromazina es un catiónico amphiphile con propiedades detergentes; se une a ácidos biliares y fosfolípidos y los precipita. Sin embargo, no está claro si estos efectos son responsables de la colestasis. En los monos, la secreción de fosfolípidos se reduce mucho más significativamente que la secreción de ácidos biliares. El mecanismo de colestasis inducida por Fenotiazina sigue siendo incierto. A favor de un mecanismo de hipersensibilidad es el inicio temprano (1 mes), la presencia de erupción y eosinofilia en algunos casos, y la falta de una dosis- relación en los seres humanos. Sin embargo, una reacción metabólica idiosincrásica basada en la susceptibilidad individual no puede ser excluyente y es apoyado por una extensa literatura experimental. (3)(28)

Butirofenonas.

Haloperidol, mientras que estructuralmente similar a fenotiazinas, es una causa muy rara de la enfermedad hepática manifiesta. Las características se asemejan a lesión colestásica inducida por Fenotiazina. Uno de los casos de enfermedad hepática colestásica crónica genera ductopenia

Otros.

La clozapina es un neuroléptico atípico; se lo asocia con un aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) leve y transitorio, ocurrido en el 37% de los receptores. Aunque esto parece ser benigno, la hepatitis tóxica también se ha descrito. (3)(28)

Antidepresivos

Los tricíclicos.

La mayoría de los antidepresivos tricíclicos son potencialmente hepatotóxicos. La Amineptina, que no se utiliza en los Estados Unidos, es el más ampliamente estudiado. La enfermedad hepática colestásica inducida por Amineptina es la más estudiada, son generación de necrosis moderada. Se sugiere un mecanismo inmunológico por la aparición de fiebre, erupción cutánea, eosinofilia, y reexposición positiva. La Amineptina es convertida por los microsomas en un epóxido que se desintoxica por GSH. Aunque la actividad hidroxilasa está en menor riesgo, el 90% de los blancos son de rápida hidroxilación (CYP2D6). Por lo tanto, el estado de hidroxilación no es un predictor útil de la toxicidad, a pesar de que apunta al papel de metabolitos reactivos capaces de provocar una respuesta inmune. En las pruebas de citotoxicidad in vitro indica que los linfocitos de los pacientes y sus familiares de primer grado, presentan una mayor susceptibilidad a la muerte por metabolitos Amineptina, que sugiere un factor genético importante. La base de este último es desconocido; no se trate de GSH hidrasa o epóxido alterado. El metabolismo de la tianeptina es similar a la de amineptina. Los dos compuestos tienen una cadena lateral de ácido heptanoico idéntica y, en raras ocasiones, se han asociado con esteatosis microvesicular. La cadena lateral es metabolizada por oxidación, lo que lleva a la inhibición de ácidos grasos de cadena corta a medio y oxidación de ácido. (3)(28)

Por lo tanto, ambos fármacos se convierten por P450 a metabolitos reactivos que pueden inducir una reacción de hipersensibilidad en individuos genéticamente susceptibles. menos frecuente comúnmente, que inducen una esteatosis microvesicular; en ratones, este requiere dosis mucho más altas que las utilizadas terapéuticamente, aunque uno se pregunta si la oxidación de estos fármacos (en presencia de un sustrato P450 competente o en un pobre metabolizador) podría dar lugar, al menos en raras ocasiones, a la acumulación de niveles suficientes del fármaco original para desnaturalizar la oxidación. (3)(28)

Los inhibidores de la MAO.

Inhibidores de la MAO, que derivan de hidratación, son todas las toxinas hepáticas potenciales. La experiencia con uno, Iproniazida, fue desastroso: la hepatitis abierta se produjo en el 1%, con las muertes de casos cerca al 20%, y la droga fue retirado. Las

hidracinas pueden ser metabolizadas por P450 para tóxicos intermedios. Su metabolismo y el mecanismo se asemejan al de la Isoniazida.

Otros antidepresivos.

La trazodona ha sido implicada como la causa de una lesión con elementos tanto de la hepatitis y como de colestasis; el problema no parece ser común. La hepatotoxicidad de inhibidores de inhibidores de la recaptación de serotonina tales como fluoxetina y paroxetina se informa, pero muy rara. La Nefazodona se ha asociado con tres casos de fulminante insuficiencia hepática dentro de 14 a 28 semanas de comenzar la droga. (3)(28)

Los medicamentos contra la ansiedad.

Las benzodiazepinas, como Clordiazepoxide, Diazepam, Flurazepam y, tienen muy bajo potencial hepatotóxico, sólo con informes de casos en la literatura, por lo general con un patrón colestásico.

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

La tacrina es un inhibidor reversible de la colinesterasa utilizado para la enfermedad de Alzheimer. Sorprendentemente, en aproximadamente 50% de los receptores, la ALT excede el límite superior de lo normal; en 25%, el valor es más de tres veces el límite superior, y en el 2%, es 20 veces mayor. Casi toda la toxicidad se ve en la primeras 12 semanas. Sólo en unos pocos casos de ictericia han sido reportados. El nivel de la eosinofilia y la ALT se relacionan, la toxicidad no está relacionada con la dosis con claridad, y reexposición positivo también se han descrito. (3)(28)

Abuso de drogas

Cocaína.

La hepatotoxicidad por Cocaína se ha estudiado considerablemente. La toxicidad es relacionada a la dosis. En ratones, la necrosis coagulativa se localiza en la zona media o la zona centrolobulillar dependiendo de la cepa. En ratones pretratados con fenobarbital, se aumenta la toxicidad y se desplaza a la zona periportal. La presencia de aductos covalentes de metabolitos de la cocaína define el sitio de lesión, la P450 esta mediada por la producción de metabolitos tóxicos. Sin embargo, esto no prueba necesariamente que la

unión covalente es responsable de la toxicidad observada. La toxicidad parece depender de P450 donde se transforma N-demetilación a la norcocaína, que luego se convierte a N - hidroxinorcocaína por flavina monooxigenasa. Esta última reacción redox se transforma a norcocaína nitróxido por la recepción de un electrón de NADPH, y el último transfiere electrones a O, con producción de estrés oxidativo. La unión de los metabolitos covalente (porejemplo, norcocaina, nitrosonio) también puede ser importante y puede ser detectado por tinción inmunoquímica de secciones histológicas o Western Blot. La presencia de aductos covalentes es P450-dependiente y colocaliza con la zona de necrosis. Eso sería de interés para aplicar este tipo de inmunohistoquímica en secciones de hígado de pacientes con sospecha de hepatotoxicidad por cocaína. Las mitocondrias son objetivos clave del estrés oxidativo y puede seguir contribuyendo a la generación de reactivos intermediarios de oxígeno. La cocaína induce su propio metabolismo, principalmente por la creciente expresión de CYP3A.

Éxtasis.

El éxtasis, que es 3,4-methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), produce un síndrome similar a la cocaína con la hipertermia fulminante, DIC, rabdomiolisis, y fallo renal agudo. La hepatotoxicidad grave puede ser un concomitante. La MDMA se metaboliza por la CYP2D6; un modelo de rata con enzima deficiente exhibió una respuesta térmica elevada para MDMA, lo que sugiere que hidroxilación genéticamente menor (5% de los blancos) con una disminución de CYP2D6 puede estar predisuesto a la hipertermia relacionados MDMA y, posiblemente, hepatotoxicidad. Sin embargo, los datos humanos que apoyan esta hipótesis son insuficientes. Una serie de informes de casos y series pequeñas describir severa hepatotoxicidad aguda en respuesta a la MDMA. El abuso generalizado de MDMA convierte en un importante causa de la hepatitis tóxica. Debido a que la presentación de la lesión hepática puede ser retrasada y no puede ir acompañada de características sistémicas de uso de la MDMA, la toxicidad de la droga debe sospecharse en los adultos jóvenes que presentan una hepatitis similar enfermedad con estudios virales negativos. (3)(28)

TRATAMIENTO DEL PACIENTE

El tratamiento que el paciente estuvo encaminado a mantener una hidratación adecuada del paciente, aliviar el dolor abdominal y los síntomas acompañantes. En las Indicaciones de Emergencia:

1. Solución salina 0.9% 1000 ml en 24h
2. Ketorolaco 60mg IV STAT
3. Omeprazol 40 mg IV STAT
4. Tramadol 100mg en 100cc de Solución Salina al 0.9% pasar IV cada 12h.
5. Metoclopramida 10 mg IV STAT y cada 12h
6. Ingreso a Medicina Interna

Al ser transferido a la hospitalización de Medicina Interna recibió los siguientes indicaciones:

1. Dieta general
2. Control de signos vitales
3. Dextrosa en Agua al 5% 1000cc + complejo B 5cc IV cada 12h
4. Ketorolaco 30 mg IV cada 8h
5. BH, Urea, Creatinina, Ácido Úrico, TGO, TGP, Fosfatasa Alcalina, GGT, Bilirrubinas Total y Directa
6. Hepatitis A, B, C
7. VIH, VDRL
8. Fitomenadiona 10 mg IV QD
9. N-butilescopolamina 20 mg IV c/12h
10. Interconsulta a Psiquiatría

El paciente permanece hospitalizado por 16 días recibiendo solo tratamiento de sostén. Se retira fármaco causante del cuadro clínico actual, es decir, el Haloperidol, hasta evidenciar mejoría clínica, previamente interconsultando con Psiquiatría para la autorización del retiro del fármaco. Al 16vo día de hospitalización, al observar que clínicamente y analíticamente hubo mejoría, se decide alta del paciente y control por consulta externa de Gastroenterología y Referencia Inversa al subcentro de salud de Huachi Chico con

tratamiento de Complejo B 1 tableta cada día. Paciente no acudió a consulta externa de Gastroenterología, con déficit en el control del cuadro clínico actual. Al sentirse asintomático no acudió al subcentro de Huachi Chico. El 18 de agosto acude a consulta externa de Psiquiatría, por nuevo episodio de alucinaciones, sin evidencia de síntomas compatibles con hepatopatía aguda, médico tratante de Psiquiatría prescribe Risperidona en gotas con lo que el paciente ha mejorado su sintomatología psiquiátrica y no ha realizado nuevo evento hepático agudo.

Escala diagnóstica de hepatotoxicidad:

En la actualidad se utilizan dos escalas o algoritmos diagnósticos para la evaluación de causalidad en hepatotoxicidad: la escala de CIOMS/RUCAM, (Anexo 18) y la escala de María y Victorino, también denominada escala diagnóstica clínica. Ambas escalas proporcionan un sistema de puntuación para seis apartados en la estrategia de decisión. Las respuestas corresponden a valores ponderados que se suman para proporcionar una puntuación total. Dichas puntuaciones son trasladadas a categorías de sospecha. (3)(29)

Tratamiento y prevención

Medidas generales

La principal medida terapéutica (que debe tomarse en cualquier enfermedad hepática en evaluación) es la inmediata supresión de cualquier tratamiento farmacológico no esencial ya que existen pruebas de que el factor primordial en una evolución desfavorable es la persistencia del agente causal una vez iniciada la ictericia. Para los pacientes con reacción hepática idiosincrásica del tipo hepatocelular clínicamente aparente (ictericia), la proyección de mortalidad (o su marcador subrogado, la necesidad de trasplante) no es inferior al 10%. Parece prudente, por tanto, remitir al hospital a pacientes con sospecha de hepatotoxicidad que presenten estas características. (3)(29)

Tratamiento de la hepatotoxicidad idiosincrásica

No existe ningún tratamiento específico en la hepatopatía tóxica idiosincrásica. Deben tratarse las complicaciones de la enfermedad hepática grave como la ascitis y encefalopatía

y remitir al paciente a un centro de trasplante si el INR es mayor que 1,5 o existe encefalopatía. Los resultados obtenidos con el trasplante hepático, son en términos de supervivencia, superponibles a los obtenidos con otras indicaciones. La N-acetilcisteína ha mostrado una cierta eficacia en reducir la necesidad de trasplante en la insuficiencia hepática aguda de origen variado (incluyendo hepatitis tóxica idiosincrásica), a condición de que se administre en los grados iniciales de encefalopatía.

El prurito puede ser una manifestación prominente en casos de colestasis debiendo emplearse como primera alternativa las resinas de intercambio (resincolestiramina) y la rifampicina como segunda línea de tratamiento. Los suplementos de vitaminas liposolubles estarían asimismo indicados en la colestasis crónica. Pueden ensayarse los corticoides si la hepatotoxicidad aparece en el contexto de un síndrome general de hipersensibilidad, pero la validez de esta medida no ha sido rigurosamente demostrada. De igual modo, el ácido ursodeoxicólico ha sido utilizado con aparente beneficio en casos de ductopenia y colestasis prolongada pero la experiencia no puede superar la categoría de anecdótica. (3)(29)

Otros tratamientos:

Actualmente existen medicamentos que tienen la función de suplir las deficiencias enzimáticas causadas por las lesiones del hepatocito (por ejemplo S-adenosil-L-metionina) útiles especialmente en la hepatitis por alcohol y la intoxicación por fósforo. En este último caso se sugiere el uso del medicamento por vía intravenosa, 100-200 mg, cada 8 horas, variando la dosis según la evaluación del paciente. (3)(29)

Tratamiento nutricional

Estos son algunos de los alimentos permitidos para paciente con hepatitis aguda:

- frutas (manzanas, peras, naranjas, plátanos, ciruelas, fresas, melocotones, mandarinas, melón, sandía, piña, albaricoques, kiwis, uvas...).
- verduras y legumbres (espinacas, judías verdes, alcachofas, espárragos, patatas, lechuga, pepinos, cebollas, pimientos, escarola, endibias, guisantes, lentejas, garbanzos, alubias).

- lácteos (leche, queso, yogurt). mejor si son desnatados o semi-desnatados para reducir la ingesta de grasas.
- huevos.
- aceite de oliva.
- frutos secos (nueces, almendras, avellanas...).
- pan, arroz, pastas (sobre todo integrales), maíz.
- carnes magras (conejo, pollo sin piel, pavo, ternera blanca).
- pescados.
- azúcar y dulces (con moderación). hay que decantarse por los postres y dulces caseros porque los productos industriales contienen grasas que hay que evitar.
- Miel. (1)(2)(3)(29)

4.4.IDENTIFICACIÓN DE LOS PUNTOS CRÍTICOS

- Déficit de implementos hospitalarios como reactivos de laboratorio ya que de cierta manera retrasa la oportunidad diagnóstica.
- Recursos económicos para la realización de varios exámenes complementarios como química sanguínea en unidades particulares, y el uso de la red para otros exámenes como marcadores serológicos autoinmunes en unidades particulares de convenio.
- Ciertos exámenes complementarios no fueron solicitados como son de laboratorio amilasa y lipasa, útiles en el diagnóstico de pancreatitis aguda, de imagen radiografía de tórax, para buscar la presencia de signos sugestivos de absceso hepático.
- Paciente con Esquizofrenia Paranoide, convirtiéndose en un paciente de difícil control con riesgo de abandono de tratamiento.
- Paciente no acudió a la consulta externa de Gastroenterología, dificultando su control periódico clínico y por exámenes complementarios.
- El médico Psiquiatra no realizó exámenes complementarios, dado la presentación de hepatopatía por el uso de este tipo de medicamentos, descritos en la bibliografía actual.

- La unidad de salud donde estuvo hospitalizado el paciente no prevé reactivos de laboratorio para la demanda de pacientes, y tampoco realiza exámenes complementarios especiales, requiriendo el uso de la red de salud pública para este fin.

4.5.CARACTERIZACIÓN DE LAS OPORTUNIDADES DE MEJORA

OPORTUNIDAD DE MEJORA	ACCIONES DE MEJORA	FECHA DE CUMPLIMIENTO	RESPONSABLE	FORMA DE ACOMPAÑAMIENTO
Concientizar al personal de salud sobre la importancia de realizar una historia clínica completa y detallada, con el análisis basado en problemas con agrupación sindrómica	Charlas de actualización	Mediano plazo	Docencia intrahospitalaria	Personal de salud
Detección oportuna de efectos adversos de los fármacos que consumen pacientes psiquiátricos	Capacitación sobre signos y síntomas de alarma que ameriten referencia. Insistir más en el cumplimiento	A corto plazo	MSP	TAPS, Médicos rurales, Médicos ocupacionales en zona urbana y rural.

	de las tareas del personal de salud en la zona urbana y rural (fichas familiares, visitas domiciliarias, mapas parlantes, etc).			
Manejo integral de un paciente que necesita manejo de niveles de mayor complejidad	Agilizar los trámites de referencia a segundo y tercer nivel	A corto plazo	MSP	Profesionales de primer nivel de atención de salud
Diagnóstico y tratamiento oportuno del síndrome icterico febril agudo	Identificación de factores de riesgo, cuadro clínico, diagnóstico, tratamiento mediante charlas	Mediano plazo	Personal médico de experiencia: Médicos tratantes.	Evaluación posterior al personal que recibió la capacitación
Fortalecer la guías clínicas con evidencias recientes y realizadas de maneras interdisciplinari	Realizar juntas medicas de opinión interdisciplinarias para el fortalecimiento de las guías	Corto y mediano plazo	Director de HPDA, Jefe médico de servicio de Medicina Interna	Guías clínicas acompañados de algoritmos de atención

as en el diagnóstico y tratamiento farmacológico y no farmacológico	clínicas			
Garantizar seguimiento	Facilitar turno	A corto plazo	MSP	Profesionales de segundo o tercer nivel de atención
Alta Médica oportuna	Descentralizar los servicios de Salud	A largo plazo	MSP	Todos los niveles de atención de Salud

5. CONCLUSIONES

- La historia clínica detallada y ordenada nos guiará al diagnóstico definitivo oportuno de un determinado cuadro clínico para brindar un tratamiento curativo o paleativo.
- Los antecedentes patológicos personales y consumo de fármacos, en este caso los psicofármacos son de importancia clínica para el diagnóstico definitivo de cuadros clínicos inmunoalérgicos a estos medicamentos.
- Los exámenes complementarios deben ser pertinentes en sospecha de confirmar o descartar enfermedades planteadas como posibles diagnósticos durante la agrupación sindrómica.
- En los laboratorios de las unidades de salud de II nivel, en este caso del Hospital General Docente Ambato, deben abastecerse de reactivos para exámenes complementarios indispensables como los utilizados para la química sanguínea, perfil hepático, marcadores serológicos para hepatitis C y marcadores serológicos autoinmunes.

- Es necesario la realización de guías de diagnóstico y tratamiento de enfermedades hepáticas agudas donde sirvan de apoyo diagnóstico oportuno, bien elaboradas por médicos tratantes del Hospital General Docente Ambato conjunto con dirección médica y docencia, o por parte del Ministerio de Salud Pública como parte de sus publicaciones.
- El seguimiento de los pacientes debe ser periódico y se controlara por consulta externa de cada servicio atendido, por las unidades de salud de primer nivel, puestos de salud y visitas familiares.
- El médico Psiquiatra al momento de iniciar un psicofármaco debe realizar exámenes complementarios de control mensual donde incluya biometría hemática y perfil hepático, dado la presentación de hepatopatía por el uso de este tipo de medicamentos, descritos en la bibliografía actual.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA:

1. Acquafresca Pablo y cols. Síndrome de Mirizzi: prevalencia, diagnóstico y tratamiento. Servicio de Cirugía General y Gastroenterológica, Hospital Nacional Prof A Posadas, Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal. Acta Gastroenterol Latinoam 2014; 44: 323-328.
2. Aguiar Justino Maria y cols. El síndrome de Dubin-Johnson: importante causa de ictericia colestática en la infancia. Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, Pará, Brasi. Rev Pan-Amaz Saude 2010; 1(3): 133-136
3. Andrade Raúl y col. Hepatitis Tóxica. Asociación Española de Gastroenterología. Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades hepáticas y digestivas (CIBERehd), Barcelona. Sección 6 Hígado. Cap. 50. España. 2015. Pág. 735-746
4. Blanquer José. Como interpretar las pruebas de serología hepática. Sociedad Valenciana de Medicina Familiar y Comunitaria. Alicante España. 2008
5. Bruguera Miguel. Hepatitis Vírica Aguda. Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Barcelona. Universidad de Barcelona. España 2015. Sección 6 Hígado. Cap. 49. Pág. 723- 733.
6. Caíno Héctor y cols. Leptospirosis. Facultad de Ciencias Médicas. UNLP. Servicio de Clínica Médica. Pabellón D'Amelio Hospital San Martin La Plata. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas 2006 Octubre; 1(3): 30-36
7. Casallo Blanco S. y cols. Pileflebitis secundaria a diverticulitis. Servicios de Medicina Interna y de Digestivo. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina. Toledo. España. An. Med. Interna (Madrid) vol.23 no.12 dic. 2006 ISSN 0212-7199.
8. Castillo Raúl y cols. Diagnóstico y Tratamiento del Absceso Hepático Amebiano No Complicado. Guía de Práctica Clínica. Evidencias y Recomendaciones.

- Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-282-10. México. Secretaria de Salud. 2014.
9. Clinton Hidalgo Juan. Síndrome de Anemia Hemolítica. Revisión Bibliográfica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica. LXV (583) 85-90; 2008
 10. Cortes Luis y cols. Datos de laboratorio: pruebas hepáticas alteradas. Asociación Española de Gastroenterología. Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital de San Jorge Huesca. España. 2015. Sección 6 Hígado. Cap. 48. Pág. 700-722.
 11. Dámaso Infante Pina y col. Hepatopatía Aguda. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. Hepatología. Pág. 223-228.
 12. De la Fuente Mauricio. Ascariasis Biliar. Informe de un caso y revisión de la literatura. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Volumen 74, No. 3, mayo-junio 2006. Cir Ciruj 2006; 74:195-198
 13. Fernández Vicente y cols. Apunte de ecografía: Hígado (II). Habilidades y Terapéutica. Cad Aten Primaria Año 2008 Volumen 15 Pág. 305-310.
 14. García Álvarez Javier y cols. Abscesos Hepáticos Piógenos. Servicio de Cirugía General, Hospital de México. Rev Hosp Jua Mex 2011; 78(3): 156-163
 15. González Francisco y cols. Intoxicación por fosforo blanco..Bioética. Farmacología. Toxicología. Unidad de toxicología Hospital Santa Clara - Bogotá. Docente Facultad de Medicina Universidad El Bosque - Universidad de La Sabana - Universidad El Rosario. Revista Colombiana de Neumología. Volumen 16 N° 3. 190-203. Colombia. 2012
 16. Khalem Selim y col. Hepatotoxicity of Psychotropic Drugs. Center for Liver Diseases and the Division of Gastrointestinal and Liver Diseases, USC School of Medicine, Los Angeles, CA. American Association for the Study of Liver Diseases. 0270-9139/99/2905-0001\$3.00/0. HEPATOLOGY Vol. 29, No. 5, 1999. Pág. 1347-1351
 17. Madaria Enrique y col. Pancreatitis Aguda. Asociación Española de Gastroenterología. Unidad de Patología Pancreática. Unidad de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Hospital General Universitario. Alicante. Sección 5 páncreas y vías biliares. Cap. 42. Pág. 629- 643. España. 2015.

18. Masamichi Yokoe y cols. TG13 diagnostic criteria and severity grading of acute cholecystitis. TG13: Updated Tokyo Guidelines for acute colangitis and acute cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* (2013) 20:35–46 DOI 10.1007/s00534-012-0568-9 Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery and Springer 2012. Pág. 35-46.
19. Montaña Aldo y col. Autoanticuerpos en las enfermedades hepáticas. Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota. United States of América *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 72, Núm. 1, 2007. Pág. 62-68.
20. Morillas Rosa y col. Hepatitis Autoinmune. Asociación Española de Gastroenterología. Unidad de Hepatología. CIBERehd. Servicio de Aparato Digestivo. Universidad Autónoma Barcelona. Hospital Germans TRias i Pujol. Barcelona. España. 2015. Sección 6 Hígado. Cap. 51. Pág. 747-758.
21. Muñoz Esquivel Andrés. Síndrome de Gilbert. Medicina Interna. Gastroenterología. Facultad de Medicina y Cirugía de la Universidad Hispanoamericana. San José, Costa Rica. Asistente Editorial de la Revista Científica Médica OMNIA. 2014.
22. Pandit Aashish y cols. Drugs Induced Hepatotoxicity: A Review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 02 (05); 2012: ISSN: 2231-3354. India. Pág. 233-243.
23. Paz Raquel y cols. Anemia Megaloblástica. Diagnóstico y Tratamiento. Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario La Paz. Madrid. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127 (5):185-8.
24. Pérez José Manuel y cols. Estudio diagnóstico del paciente con hepatitis aguda. Hospital Universitario Puerto Real, Cádiz. España. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. España. *GH continuada*. Marzo-abril 2006. Vol. 5 N°2. Pág. 67-72.
25. Pina Dámaso Infante y cols. Hepatopatía Aguda. Protocolos diagnóstico - terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNPAEP. Hospital Universitario Materno Infantil Vall d'Hebron. Barcelona, capítulo 11. Año 2012. Pág. 259-260.
26. Rodes Teixidor Joan. Ictericia y Colestasis. Asociación Española de Gastroenterología. Hospital Clínic. Barcelona. España 2015. Sección 1. Síntomas gastrointestinales frecuentes. Cap.10. Pág. 183-194

27. Serrano Arizaga Juan. Ascariasis de las vías biliares, abordaje laparoscópico. Revisión bibliográfica. Revista Mexicana de Cirugía Endoscópica. Asociación Mexicana de Cirugía Endoscópica, A.C. Vol.4 No.4 Oct.-Dic., 2003. p p 204-207.
28. Tejada Cifuentes Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. Unidad de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria de Albacete (España). REV CLÍN MED FAM 2010; 3 (3): 177-191
29. Tejedor Bravo M y col. Enfermedad Litiásica Biliar. Actualización. Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España. Departamento de medicina. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid. España. Enfermedades del aparato digestivo. Medicine. 2012; 11(8):481-8.
30. Torres M. y col. Síndrome de Cligler Najjar. Servicio de Medicina Interna. Hospital de l'Esperit Sant. Santa Coloma de Gramenet. Barcelona. España. Servicio d'Hepatologia. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Departament de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España. Gastroenterología y Hepatología. Vol. 28. Núm. 10. Diciembre 2005 doi: 10.1016/S0210-5705(05)71530-2. Gastroenterol Hepatol. 2005; 28 (10):637-40

CITAS BIBLIOGRÁFICAS – BASES DE DATOS UTA

1. **PROQUEST:** Andrade Raúl y cols. Drug-induced liver injury: insights from genetic studies. Clinical of Pharmacology of the Virgen de la Victoria. University Hospital, University of Málaga. Spain.10.2217/PGS.09.111 2009 Future Medicine Ltd Pharmacogenomics (2009) 10(9), 1467–1487 ISSN 1462-2416
2. **PROQUEST:** Bjornsson Einar. Hepatotoxicity by Drugs: The Most Common Implicated Agents. Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, The National University. Hospital of Iceland and The Faculty of Medicine, The University of Iceland. Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 224; doi:10.3390/ijms17020224:1-7
3. **PROQUEST:** Daly Ann. Drug-induced liver injury: past, present and future, Institute of Cellular Medicine, Newcastle University Medical School, Framlington Place, Newcastle upon. The United Kingdom. 10.2217/PGS.10.24 © 2010 Future Medicine Ltd Pharmacogenomics (2010) 11(5), 607–611 ISSN 1462-2416

4. **PROQUEST:** Lee William. Drug Induced Hepatotoxicity. *The new england journal of medicine*. Division of Digestive and Liver Diseases, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas. N Engl J Med 2003; 349:474-85.
5. **PROQUEST:** Llinares Francisca y cols. ACUTE CHOLESTATIC HEPATITIS PROBABLY ASSOCIATED WITH RISPERIDONE. *Alicante University General Hospital, Spain*. INT'L. J. PSYCHIATRY IN MEDICINE, Vol. 35(2) 199-205, 2005.
6. **PROQUEST:** Melike Ceyhan Balci Sengul et al. Risk of Psychotropic Drug Interactions in Real World Settings: a Pilot Study in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder. University School of Medicine, Department of Psychiatry. Denizli – Turkey. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni, Cilt: 24, Sayı: 3, 2014 / *Bulletin of Clinical Psychopharmacology, Vol: 24, N.: 3, 2014: 235-247*
7. **PROQUEST:** Roversi Katiane et al. Haloperidol-loaded lipid-core polymeric nanocapsules reduce DNA damage in blood and oxidative stress in liver and kidneys of rats. Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, Brazil. J Nanopart Res (2015) 17:199 DOI 10.1007/s11051-015-2979-4: 2-16

7. ANEXOS:

Anexo N. 1 - Fotografía original en donde se evidencia ictericia muco cutánea generalizada



Fuente: Villagómez R. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Medicina Interna. 2016

Anexo N. 2 - Fotografía original en donde se evidencia ictericia muco cutánea generalizada



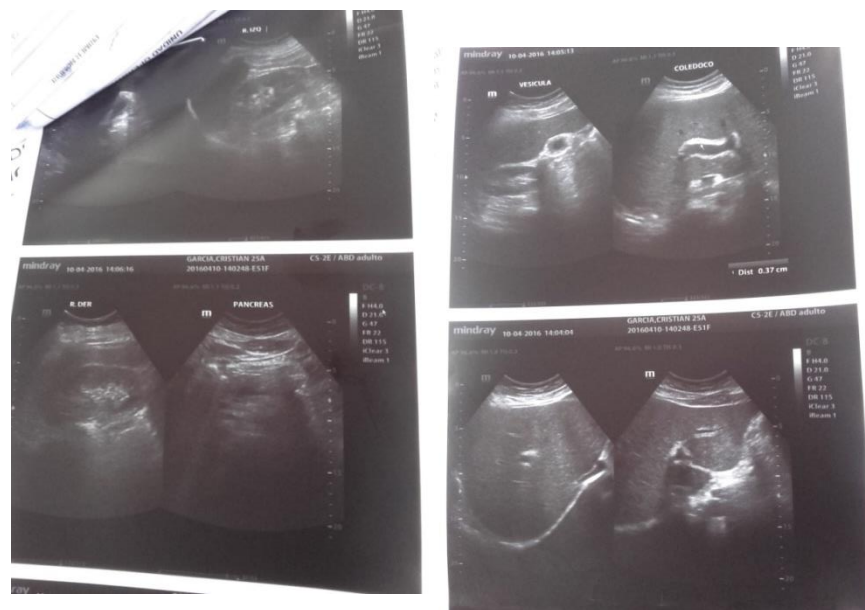
Fuente: Villagómez R. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Medicina Interna. 2016

Anexo N. 3 - Fotografía original en donde se evidencia ictericia muco cutánea generalizada



Fuente: Villagómez R Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Medicina Interna. 2016

Anexo N. 4 - Ecografía de abdomen superior



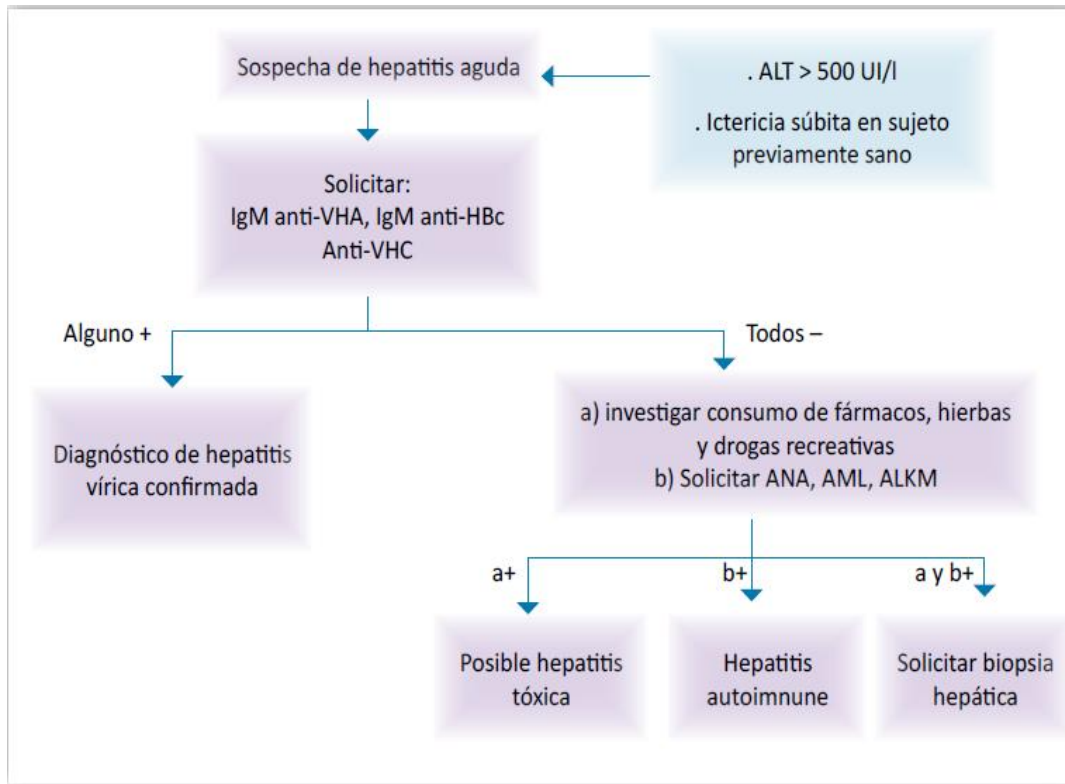
Fuente: Villagómez R. Hospital Provincial Docente Ambato. Servicio de Imagenología. 2016

Anexo N. 5 - Características de los virus de la hepatitis

Virus	Ácido nucleico	Familia	Transmisión	Periodo de incubación	Cronicidad
VHA	RNA	picornavirus (heparnavirus)	fecal – oral (agua, comida contacto persona-persona)	4 semanas (2 a 7)	no
VHB	DNA	hepadnavirus	parenteral y sexual	10 semanas (4 a 24)	5% (recién nacidos 90%)
VHC	RNA	flavivirus	parenteral y sexual	5 semanas (3 a 12)	70%
VHD	RNA	virus satélite	igual queVHB	igual que VHB	sí en sobreinfección
VHE	RNA	calicivirus	fecal – oral	6 semanas	no (2 a 9)

Fuente: Bruguera M. Hepatitis Vírica Aguda. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic Barcelona. 2015

Anexo N. 6 - Algoritmo diagnóstico de las Hepatitis Víricas



Fuente: Bruguera M. Hepatitis Vírica Aguda. Unidad de Hepatología. Hospital Clínic Barcelona.2015

Anexo N. 7 - Interpretación de los resultados serológicos en la Hepatitis

	IgM antiVHA	Hbs Ag	Hbs Ac	Hbc Ac	Hbe Ag	Hbe Ac	Anti VHC	Anti VHD
Hep. Aguda A	+							
Hep. Aguda B, contagiosa		+	-	IgM	+	-		
Hep. Aguda B, p ventana		-	-	IgM	+/-	+/-		
Fase recuperación Hep. B		-	+	IgG	-	+/-		
Postvacunación VHB		-	+	-	-	-		
Hep Crónica B, contagiosa		+	-	IgG	+	-		
Hep. B aguda fase tardía o Crónica B, poco contagiosa		-	-	IgG	-	+		
Portador HBsAg en baja concentración o inferior antigua		-	-	IgG	-	+/-		
HBsAg de un subtipo y anti Hbs hetrotípico o seroconversión		+	+	+	+/-	+/-		
Hepatitis C							+	
Portador crónico VHB		+	-	IgG	-	+/-		
Coinfección Hepatitis D		+	-	IgM	+/-	+/-		+
Sobreinfección hepatitis D		+	+	IgG	-	+/-		+

Fuente: Sociedad Valenciana de Medicina Familiar. Serología en Hepatitis 2008

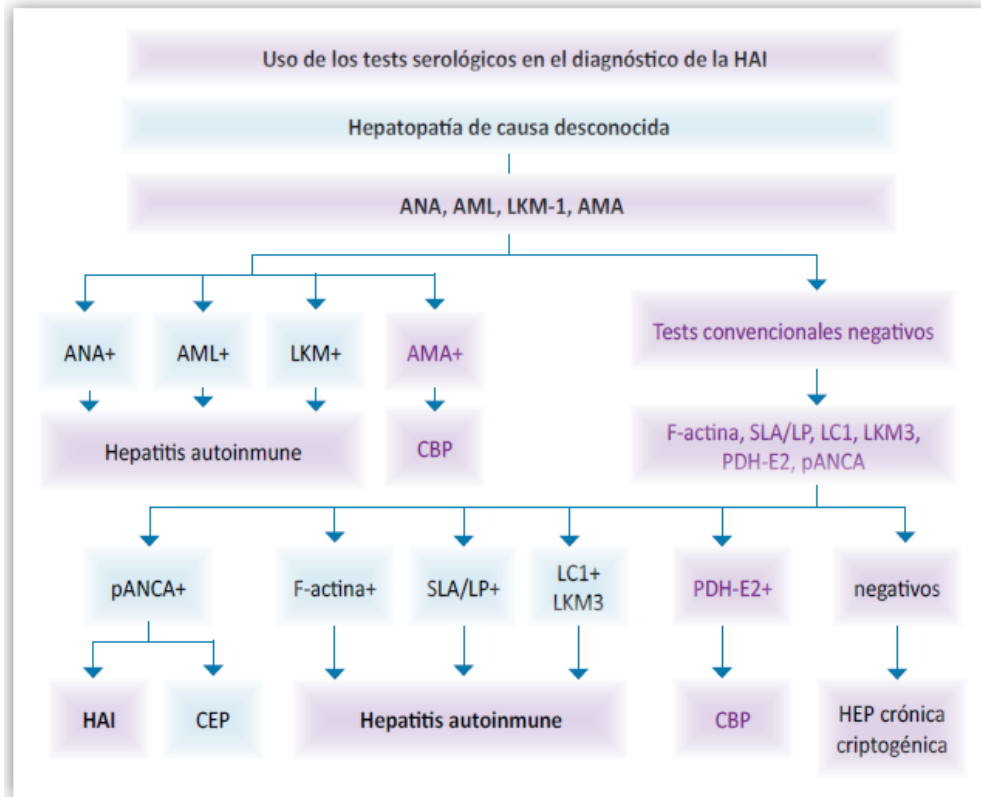
Anexo N. 8 - Criterios simplificados para el diagnóstico de Hepatitis Autoinmune

Variable	Valor	Puntos
ANA o AML	≥ 1:40	1
ANA o AML	≥ 1:80	
o anti-LKM	≥ 1:40	2*
o anti-ALS	Positivo	
IgG	> límite superior normal	1
	> 1,1 límite superior normal	2
Histología (es necesaria la presencia de datos de hepatitis)	Compatible con HAI	1
	HAI típica	2
Ausencia de hepatitis vírica	Sí	2

* máximo 2 puntos en relación a los autoanticuerpos;
 ≥ 6 puntos: hepatitis autoinmune probable; ≥ 7 puntos: hepatitis autoinmune definitiva.

Fuente: Morilla Rosa y cols. Unidad de Hepatología. Hospital Germans Trias y Pujol. Barcelona 2015

Anexo N. 9 - Algoritmo diagnóstico de la Hepatitis Autoinmune



Fuente: Morilla Rosa y cols. Unidad de Hepatología. Hospital Germans Trias y Pujol. Barcelona 2015

Anexo N. 10 - Clasificación de la Hepatitis Autoinmune

	Tipo 1	Tipo 2
Edad de presentación	Cualquiera	Predominantemente jóvenes
Hombre: mujer	4: 1	8: 1
Niveles IgG	Altos	Variables
Niveles IgA	Normal	± IgA alta
Autoanticuerpos	ANA, AML	LKM-1
Cirrosis a los 3 años	~ 40%	~ 80%
Fracaso del tratamiento	Infrecuente	Frecuente
Tratamiento a largo plazo	Variable	~ 100%

Fuente: Morilla Rosa y cols. Unidad de Hepatología. Hospital Germans Trias y Pujol. Barcelona 2015

Anexo N. 11 - Algoritmo diagnóstico en sospecha de Hepatitis Aguda

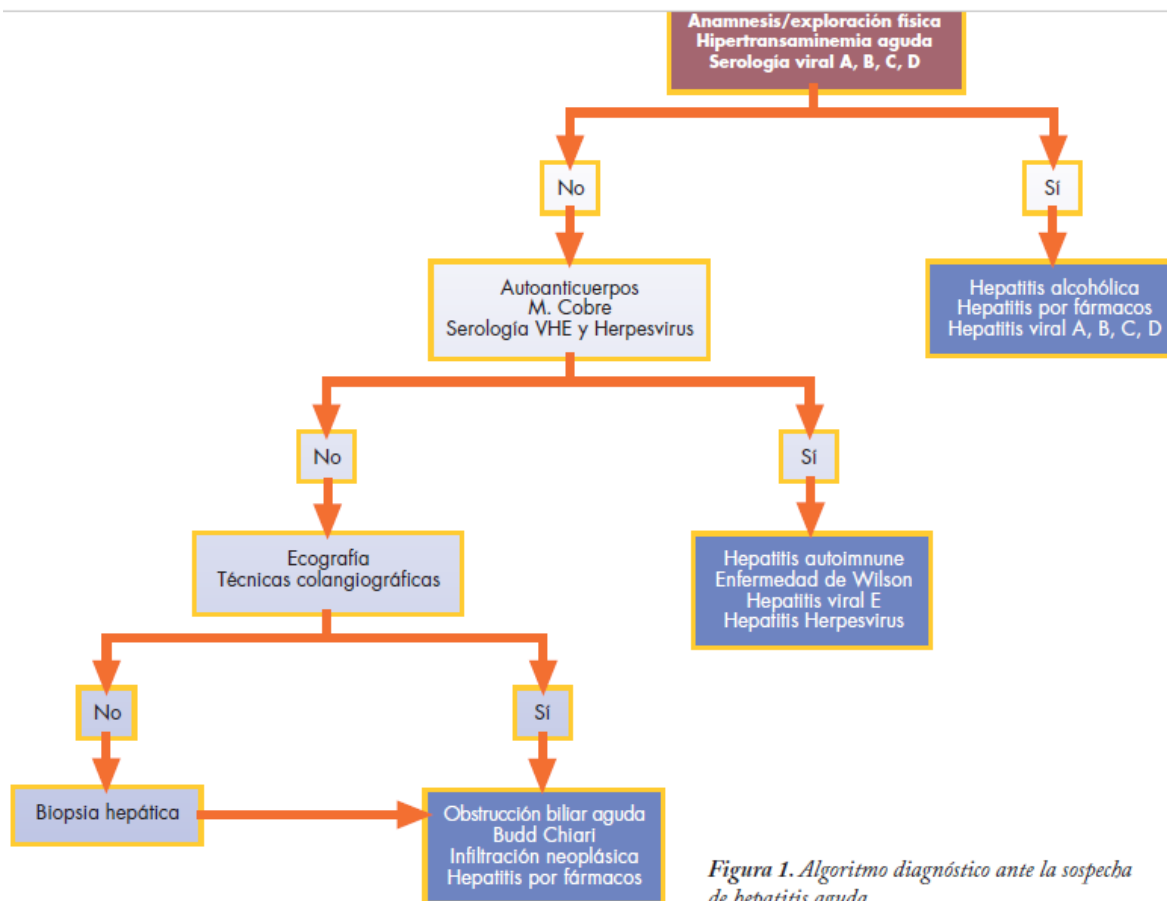


Figura 1. Algoritmo diagnóstico ante la sospecha de hepatitis aguda.

Fuente: Pérez José y cols. Estudio diagnóstico con Hepatitis Aguda. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla España 2014.

Anexo N. 11 - Principales características de las ictericias hereditarias con hiperbilirrubinemia no conjugada

	Síndrome de Crigler-Najjar		Síndrome de Gilbert
	Tipo I	Tipo II	
Bilirrubinemia	> 20 mg/dl	10-25 mg/dl	< 4 mg/dl
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Reducción > 25%	Normaliza la bilirrubina
Otras pruebas de la función hepática	Normales	Normales	Normales
Bilis			
Aspecto	Incolora	Pigmentada	Color normal
Fracciones	> 90% no conjugada	Predominio de monoglucuronato	Predominio de diglucuronato
B-UGT	Ausente	Notablemente reducida (0-10% del valor normal)	Típicamente reducida (10-30% del valor normal)
Incidencia	Muy raro	Raro	Frecuente: 2-7% de la población
Transmisión (autosómica)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Recesiva
Biopsia hepática	Normal	Normal	↑ Lipofusina
Pronóstico	Malo (querníctero)	Habitualmente bueno	Bueno
Tratamiento	Fototerapia Plasmaféresis Fosfato/carbonato de calcio Trasplante hepático	Fenobarbital	Innecesario

B-UGT: bilirrubina-uridinadifosfato glucuronosiltransferasa.

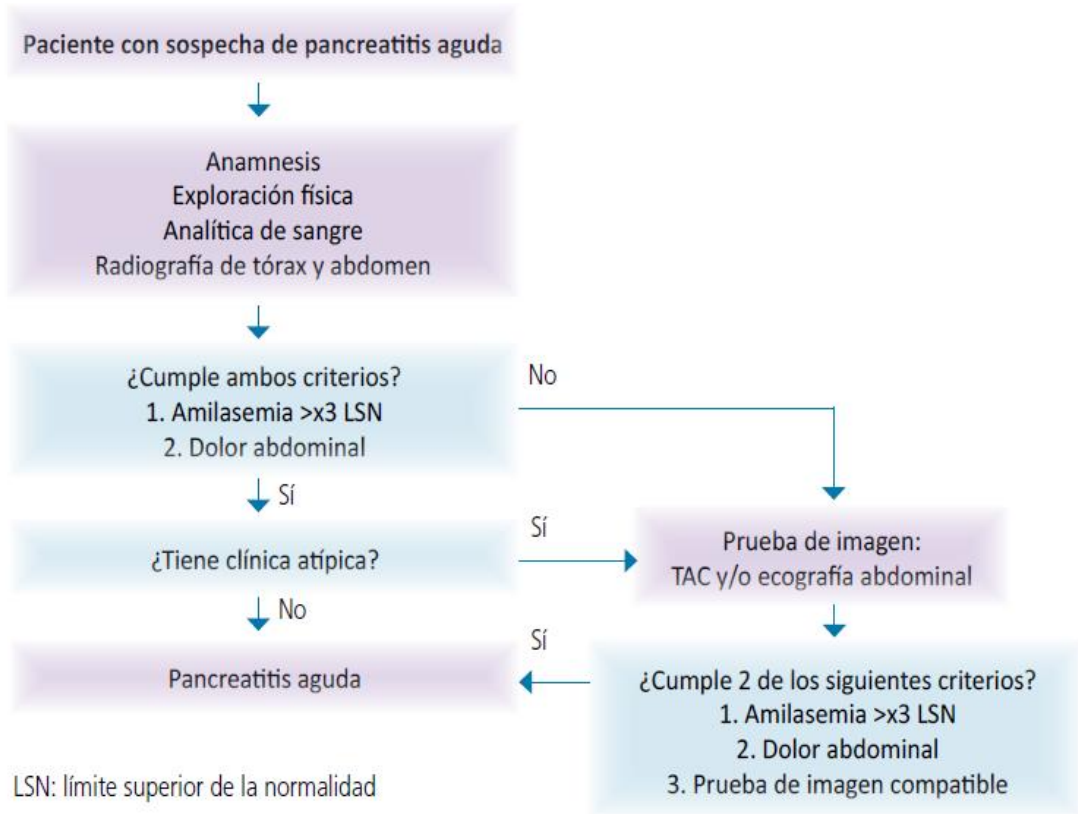
Fuente: Torres M. Enfermedad de Cligler Najjar. Servicio de medicina interna. Hopsital de l'Esperit Sant Coloma de Gramenet. Barcelona. España 2005

Anexo N. 12 - Clasificación de Child - Turcotte

Índice	Clase		
	A	B	C
Bilirrubina (mg/dl)	<2.3	2.3 a 2.9	>2.9
Albúmina (g/l)	>3.5	3.0 a 3.5	<3.0
Ascitis	No	Fácilmente controlable	Mal Controlada
Encefalopatía	No	Leve	Avanzada
Estado Nutricional	Excelente	Bueno	Malo

Fuente: Gonzales Francisco y cols. Intoxicación por Fósforo Blanco. Revista colombiana de Neumología. Vol.16. 2013.

Anexo N. 13 - Algoritmo diagnóstico en sospecha de Pancreatitis Aguda



Fuente: Madaria Enrique. Pancreatitis Aguda. Unidad de Patología Pancreática. Hospital General Universitario. Alicante. España. 2015

Anexo N. 14 – Escala APACHE II para valoración de paciente crítico

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159		130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Suma de puntos APS									
Total APS									
15 - GCS									
EDAD	Puntuación	ENFERMEDAD CRÓNICA		Puntos APS (A)	Puntos GCS (B)	Puntos Edad (C)	Puntos enfermedad previa (D)		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

PUNTUACIÓN APACHE II (A+B+C)								
Puntuación	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Mortalidad (%)	4	8	15	25	40	55	75	85

Fuente: Madaria Enrique. Pancreatitis Aguda. Unidad de Patología Pancreática. Hospital General Universitario. Alicante. España. 2015

Anexo N. 15 – Escala de Marshall

INDICE DE MARSHALL (2)	0	1	2	3	4
órgano	0	1	2	3	4
Índice de Kirby	400	301-400	201-300	101-200	<100
Creatinina Mmol/ L	134	134-169	170-310	311-439	>439
PAS(mmHg)	>90	<90	<90	<90	<90
		Responde a fluidos iv	No responde a fluidos iv.	PH< 7.30	PH < 7.20
plaquetas	<120 000	80-120 000	51-80 000	21-50 000	< 21 000
Escala de coma de glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6

Fuente: Madaria Enrique. Pancreatitis Aguda. Unidad de Patología Pancreática. Hospital General Universitario. Alicante. España. 2015

Anexo N. 16 – Criterios tomográficos de Balthazar

Puntuación según los hallazgos en la TC (grados de Balthazar-Ranson para TC)		
Grado	Hallazgos	Puntuación
A	Páncreas normal	0
B	Aumento del tamaño focal o difuso	1
C	Páncreas anormal con inflamación peripancreática	2
D	Una colección intra o peripancreática	3
E	Dos o más colecciones intra o peripancreáticas	4

Puntuación según la extensión de la necrosis en la TC con contraste	
Porcentaje de necrosis del páncreas	Puntuación
0	0
< 30%	2
30-50%	4
> 50%	6

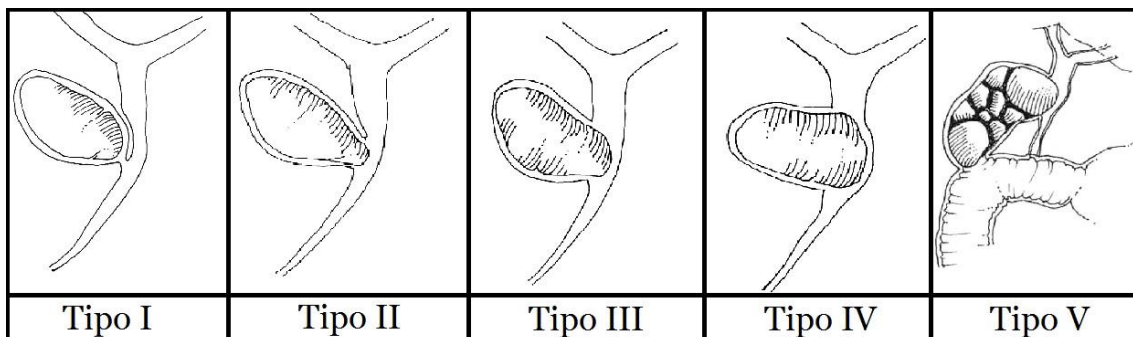
Grado de Balthazar-Ranson (0-4) + necrosis (0-6) = puntuación total (0-10). TC: tomografía computarizada.

Mortalidad de acuerdo a puntuación de Balthazar

Puntuación	Morbilidad	Mortalidad
0-3	8%	3%
7-10	92	17%

Fuente: Madaria Enrique. Pancreatitis Aguda. Unidad de Patología Pancreática. Hospital General Universitario. Alicante. España. 2015

Anexo N. 17 – Clasificación del síndrome de Mirizzi según Csendes



Fuente: Acquafresca Pablo y cols. Síndrome de Mirizzi: prevalencia, diagnóstico y tratamiento. Hospital Nacional Prof A Posada. Buenos Aires. Argentina. 2014

Anexo N. 18 Criterios y puntuaciones para los apartados individuales de las escalas diagnósticas de CIOMS/RUCAM y M y V

CIOMS/RUCAM		M & V	
Criterios	Puntuación	Criterios	Puntuación
Criterios cronológicos		Criterios cronológicos	
Desde inicio tto. hasta comienzo evento	+2 a +1	Desde inicio ttº hasta comienzo evento	+1 a +3
Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	+1 a 0	Desde retirada del fármaco hasta comienzo evento	-3 a +3
Curso de la reacción	-2 a +3	Curso de la reacción	0 a +3
Factores de riesgo		Exclusión de causas alternativas	
Edad(> 55 años)	+1 a 0		-3 a +3
Alcohol	+1 a 0	Manifestaciones extrahepáticas	0 a +3
Tratamiento concomitante	-3 a 0	Datos en la literatura	-3 a +2
Exclusión de causas alternativas	-3 a +2	Reexposición	0 a +3
Datos en la literatura	0 a +2		
Reexposición	-2 a +3		

Con CIOMS la puntuación total puede ser clasificada en 5 categorías: ≤ 0, excluido; 1-2, improbable; 3-5, posible; 6-8, probable; > 8 altamente probable o definido.

Fuente: Andrade Raúl y cols. Hepatitis Tóxica. Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 2015

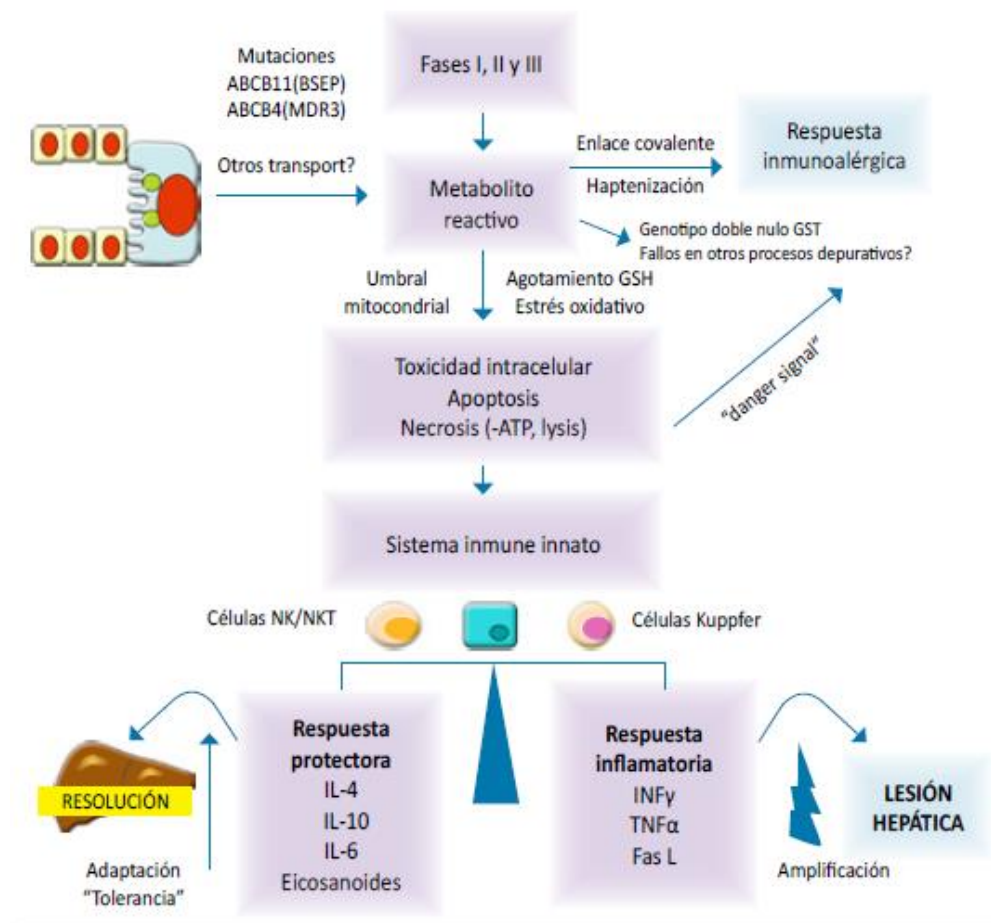
Anexo N. 19– Criterios ecográficos de Hepatomegalia

CRITERIOS DE HEPATOMEGALIA

- **LONGITUD DEL LÓBULO DERECHO:**
 - Superior a 17 cm
 - Extremo inferior caudal respecto al polo inferior renal.
 - Ángulo inferior recto u obtuso (>90°)
 - Excepción: Lóbulo de Riedel (extensión en forma de lengüeta de la punta inferior del LD, predomina en mujeres delgadas)
- **DIÁMETRO ANTERO-POSTERIOR DEL LÓBULO IZQUIERDO:**
 - Superior a 5 cm (corte transversal con páncreas desplegado, línea perpendicular que une borde izquierdo aórtico con pared anterior)
 - Ángulo izquierdo aumentado (>60°)

Fuente: Corchs Eduardo. Departamento Clínico de Radiología. Hospital de clínicas. Barcelona. España 2014

Anexo N. 20 – Fisiopatología de la Hepatitis Tóxica



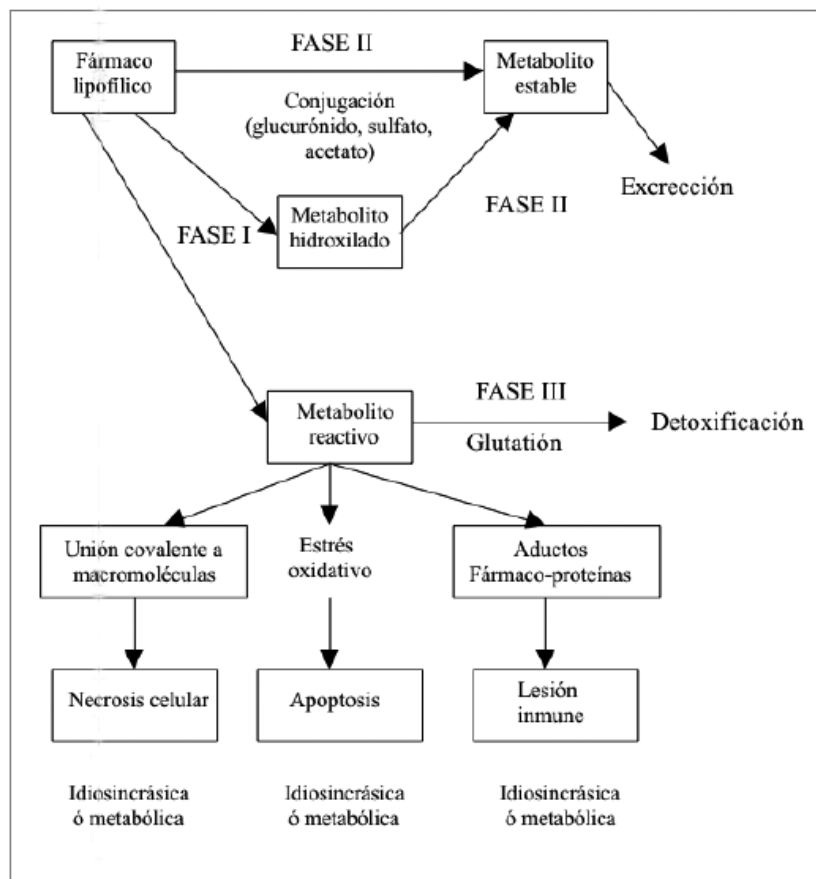
Fuente: Andrade Raúl y cols. Hepatitis Tóxica. Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 2015

Anexo N. 21 – Auto anticuerpos en estudio de enfermedades hepáticas.

Tipo de auto-anticuerpo	Antígenos blanco	Aplicaciones clínicas
Anticuerpos anti-nucleares (ANA)	Histonas, ribonucleoproteínas, centrómeros de los cromosomas	Marcadores de hepatitis autoinmune tipo 1 Marcadores de gravedad en CBP Síndrome de sobreposición HAI/CBP
Anticuerpos anti-músculo liso (SMA)	Tubulina, actina, filamentos intermedios	Marcadores de hepatitis autoinmune tipo 1 Síndrome de sobreposición HAI/CBP
Anticuerpos anti-mitocondriales (AMA)	Auto-antígenos mitocondriales subtipo M2: subunidad E2 del complejo piruvato deshidrogenasa (2-oxo-ácido deshidrogenasa, α -cetoglutarato deshidrogenasa e hidrolipoamida deshidrogenasa)	Diagnóstico de cirrosis biliar primaria
Anticuerpos anti-microsomas de hígado-rión tipo 1 (anti-LKM1)	Enzimas CYP2D6 del citocromo P450	Marcador de hepatitis autoinmune tipo 2
Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos perinucleares (p-ANCA)	Probablemente contra una proteína mielóide de la envoltura nuclear de 50-kD	Marcadores de colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerativa y en la evaluación de pacientes con hepatitis criptogénica

Fuente: Andrade Raúl y cols. Hepatitis Tóxica. Unidad de Gestión Clínica de Digestivo. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. 2015

Anexo N. 22 –Metabolismo de fármacos a nivel intra hepático



Fuente: Tejada Cifuentes Francisco. Hepatotoxicidad por Fármacos. Unidad de Farmacia, Gerencia de Atención Primaria de Albacete (España). 2010

