



VALOR DE LA AUTOPSIA CLÍNICA Y CAUSAS DE MUERTE EN LOS PACIENTES RECEPTORES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Sr. Director: El número de autopsias clínicas en adultos desciende¹, a pesar de su reconocido valor en la formación continuada y el control de calidad de la asistencia². Nos planteamos 3 objetivos: estudiar las características de los pacientes receptores de trasplante hepático (PRTH) remitidos para estudio post mortem, determinar el valor de éste y las causas de muerte en estos pacientes.

Se han revisado 25 autopsias consecutivas realizadas a PRTH procedentes de diversos servicios del Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla), entre 1996 y 2005. Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, días de ingreso hasta el fallecimiento, motivo del trasplante, días desde el trasplante, grado de certeza diagnóstica clínica, sospecha clínica pre mortem (CIE 10), diagnóstico post mortem y grado de concordancia entre ellos según la graduación utilizada por Shojania et al¹ modificada (grado I, si la autopsia aporta datos no sospechados de relevancia clínica mayor; grado II, si muestra hallazgos de relevancia menor; grado III, si la autopsia confirma las sospechas diagnósticas clínicas). Para el análisis estadístico se utilizaron frecuencias absolutas y relativas (variables cualitativas), media $\pm$ desviación estándar, la prueba de la t de Student, ANOVA o U de Mann Whitney (para comparar las variables cuantitativas en función de una variable de agrupación) y los tests de la χ^2 o exacto de Fisher (variables cualitativas).

Se trataba de 17 varones y 8 mujeres con una media de edad de $53,6 \pm 8,3$ años, sin diferencias entre sexos. La media de días de ingreso hasta el fallecimiento era de $16,8 \pm 21,2$, y la de días desde el trasplante de $121,9 \pm 216,6$. El motivo del trasplante fue cirrosis por infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en 8 pacientes, cirrosis etílica en 8, hepatocarcinoma en 3, cirrosis por infección crónica del virus de la hepatitis B (VHB) en 2 y hemocromatosis en 2. En los 2 pacientes restantes, la causa fue una cirrosis biliar primaria y una criptogénica. En el 20% de los casos la sospecha diagnóstica era dudosa, en el 32%, probable y en el 48% de certeza. En 2 casos no había diagnóstico claro pre mortem (8%). El diagnóstico de sospecha era enfermedad infecciosa en 8 casos (32%), del aparato digestivo en 7 casos (28%), hemoperitoneo masivo en 3 casos (12%), del aparato respiratorio en 2 casos (8%), cardiovascular en 2 casos (8%), y en un caso enfermedad hematológica. En el 32% de los casos se observó un grado I de concordancia, en el 28% un grado II y en el 40% un grado III, sin diferencias por edad, sexo, motivo del trasplante y días de ingreso o postrasplante. El grado de concordancia según el diagnóstico fundamental post mortem se expresa en la tabla I. Observamos un descenso en los fallecimientos por complicaciones quirúrgicas en el período de estudio (el 26,7% del total entre 1996 y 2000, y el 10% entre 2001 y 2005). Esto no ocurre en los pacientes con muerte por sepsis (el 26,7% del total entre 1996 y 2000, y el 40% entre 2001 y 2005).

El porcentaje de pacientes con grados de concordancia I, II y III, en los que había sospecha clínica pre mortem de certeza fue del 0, 33,3 y 66,7%, respectivamente; en los que tenían diagnóstico probable, del 37,5, 37,5 y 25,0%; en los casos con diagnóstico dudoso, del 100, 0 y 0%.

Se ha publicado que el descenso en el número de autopsias coincide con una selección de pacientes a favor de los casos en los que hay una menor certeza diagnóstica^{1,3}. Probablemente, las circunstancias que condicionan a los profesionales a la hora de solicitar la autopsia de los PRTH son diferentes que en el resto de los pacientes, pues en la mayoría de los PRTH de nuestra serie se solicitó este estudio a pesar de que había un alto grado de certeza diagnóstica. Había una mayor discordancia en los pacientes con menor certeza.

La causa más frecuente de muerte en los PRTH sometidos a autopsia es la infecciosa^{4,5}. En este sentido, observamos un descenso del porcentaje de muertes por complicaciones de la cirugía, mientras que la mayoría de los pacientes falleció por un proceso infeccioso, con un incremento en porcentaje en el período de estudio. Aunque el grado de concordancia en estos pacientes es relativamente alto, la mejora en el control de las infecciones debe seguir siendo un objetivo esencial.

TABLA I. Grado de concordancia según el diagnóstico post mortem

Diagnóstico post mortem	Grado de concordancia			Total
	1	2	3	
Sepsis	1/12,5%	5/62,5%	2/25,0%	8
Hemoperitoneo masivo	2/40%	0	3/60%	5
Necrosis hepática masiva	1/25%	1/25%	2/50%	4
Neumonía	1/50%	0	1/50%	2
Anemia hemolítica auto-inmunitaria	0	0	1/100%	1
Coagulación intravascular diseminada	1/100%	0	0	1
Distrés respiratorio	1/100%	0	0	1
Infarto agudo de miocardio	0	1/100%	0	1
Pancreatitis	0	0	1/100%	1
Plasmocitoma extramedular	1/100%	0	0	1
Total	8/32%	7/28%	10/40%	25

La autopsia clínica de los PRTH presenta una gran rentabilidad diagnóstica, mayor que la observada en la población general^{1,2} y es, a pesar de los avances técnicos, una herramienta eficaz. La información que aporta es relevante, lo que la convierte en un acto irrenunciable en las nuevas enfermedades prevalentes, especialmente en las que precisan tratamientos invasivos de gran complejidad técnica, como es el trasplante hepático.

MANUEL VICENTE SALINAS MARTÍN,
ANDRÉS CARRANZA CARRANZA
Y JORGE FERNÁNDEZ ALONSO

Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Virgen del Rocío.
Sevilla. España.

BIBLIOGRAFÍA

- Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L. Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA*. 2003;289:2849-56.
- Pritt BS, Hardin NJ, Richmond JA, Shapiro SL. Death certification errors at an academic institution. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129:1476-9.
- Sonderregger-Iseli K, Burguer S, Muntwyler J, Salomon F. Diagnostics errors in three medical eras: a necropsy study. *Lancet*. 2000; 355:2027-31.
- Sanroman Budino B, Vázquez Martul E, Pertega Díaz S, Veiga Barreiro A, Carro Rey E, Mosquera Reboredo J. Autopsy-determined causes of death in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc*. 2004;36:787-9.
- Torbenson M, Wang J, Nichols L, Jain A, Fung J, Nalesnik MA. Causes of death in autopsied liver transplantation patients. *Mod Pathol*. 1998;11:37-46.



ELEVACIÓN DE LAS TRANSAMINASAS EN LA ENFERMEDAD CELÍACA DEL ADULTO

Sr. Director: En relación con el trabajo de Pazo et al¹, quisiéramos hacer constar nuestra experiencia. En nuestra serie de 50 pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca en edad adulta desde el año 1986 hasta el año 2006, 7 pacientes (14%) presentaban elevación de las cifras de GOT y/o GPT en el momento del diagnóstico, siempre con unos valores inferiores a 100 U/l. La edad media de estos pacientes era de 43,5 años (desviación estándar [DE] = 14,8), con una proporción de mujeres del 71,4%. En este grupo de pacientes, los síntomas clásicos (diarrea, síndrome de malabsorción) aparecieron en 3 pacientes (42,9%) como forma de presentación de la enfermedad, mientras que 4 pacientes (57,1%) presentaban síntomas atípicos: un paciente tenía ferropenia y en los 3 restantes fue la elevación

de GOT y/o GPT lo que llevó al diagnóstico de enfermedad celíaca. Los 7 pacientes con hipertransaminasemia tenían una biopsia duodenal compatible con enfermedad celíaca (atrofia vellositaria parcial, subtotal o total), y presentaron mejoría clínica, tras un período variable con dieta sin gluten (5 meses [DE = 2,23]), y/o histológica. La serología (IgA antiendomiso) fue positiva en el 66,6% de estos pacientes. Tras un seguimiento de 6 meses (DE = 3,08), se ha comprobado la normalización de los valores de transaminasas en el 100% de los pacientes. A todos ellos se les ha realizado un estudio completo de hipertransaminasemia sin encontrar otro motivo que la enfermedad celíaca, aunque a ninguno se le ha realizado una biopsia hepática. Como Pazo et al¹, creemos que la serología de la enfermedad celíaca se debe incorporar al estudio de elevación persistente de las transaminasas. También creemos que debe complementarse el de las hepatopatías autoinmunes^{2,3} y el hígado graso no alcohólico⁴, aunque el diagnóstico de la enfermedad celíaca debe confirmarse con una biopsia de duodeno o yeyuno^{5,6}.

NOELIA DE LA TORRE FERRERA^a,

LUIS I. FERNÁNDEZ SALAZAR^b,

BENITO VELAYOS JIMÉNEZ^b,

JOSÉ MANUEL GONZÁLEZ HERNÁNDEZ^b

Y JOSÉ ANTONIO GARROTE ADRADOS^c

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

^bServicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

^cUnidad de Investigación. Hospital Clínico Universitario. Valladolid. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pazo M, Abdulkader I, Otero-Antón E, Tomé S, Villamil I, González-Quintana A. Alteraciones hepáticas en la enfermedad celíaca del adulto. Caracterización clinicopatológica y evolución. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:383-9.
2. Duggan JM, Duggan AE. Systematic review: the liver in coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:515-8.
3. Villalta D, Girolami D, Bidoli E, Bizzaro N, Tamponi M, Liguori M, et al. High prevalence of celiac disease in autoimmune hepatitis detected by anti-tissue transglutaminase autoantibodies. *J Clin Lab Anal*. 2005;19:6-10.
4. Bardella MT, Valenti L, Pagliari C, Peracchi M, Fare M, Francanzani AL, et al. Searching for coeliac disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis*. 2004;36:333-6.
5. Lo Iacono O, Petta S, Venezia G, Di Marco V, Tarantino G, Barbaria F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies in patients with abnormal liver test: is it always coeliac disease? *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2472-7.



HEPATITIS AGUDA ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON MEFLOQUINA

Sr. Director: La mayoría de los fármacos utilizados en la prevención o el tratamiento del paludismo ejercen pocos efectos tóxicos sobre el hígado, aunque se han descrito casos aislados de hepatitis leve asociada a quinina, cloroquina, primaquina, proguanil, pirimetamina y mefloquina, y algunos casos de hepatitis grave por amodiaquina¹. Recientemente, hemos atendido a una paciente con una hepatitis aguda colestásica que hemos atribuido a la mefloquina.

Se trataba de una mujer médico de 35 años de edad, contratada por Médicos sin Fronteras para ejercer en Liberia. Había sido vacunada de la hepatitis B antes de salir para África a principios de marzo de 2006 y tomaba un comprimido semanal de mefloquina (250 mg) como profilaxis del paludismo, desde esta fecha. No tomaba ningún otro fármaco, ni consumía alcohol. Había padecido una hepatitis A años antes.

El 21 de mayo se encontraba muy cansada, con menos apetito, con un prurito generalizado, y constató que la orina era colúrica. Cinco días más tarde se nota ictericia. No tuvo fiebre.

TABLA I. Resultados de los exámenes bioquímicos

Variables	31 de mayo de 2006	1 de junio de 2006	6 de julio de 2006
AST (U/l)	1.484	1.430	51
ALT (U/l)	2.411	2.369	66
GGT (U/l)	510	452	124
Fosfatasa alcalinas (U/l)	614	427	168
Bilirrubina (mg/dl)	7,1	8,2	1,2
Protrombina (%)	96	NP	100

Regresó a España, y el día 31 de mayo fue visitada en el hospital, donde se aprecia una ictericia intensa y lesiones eritematosas y descamativas en las palmas de ambas manos.

Se palpaba un borde hepático sensible debajo del reborde costal.

Los exámenes de laboratorio se muestran en la tabla I. Una ecografía abdominal fue interpretada como normal.

La paciente había suprimido la toma de mefloquina cuando empezó a encontrarse mal.

Al comprobar la negatividad de los marcadores serológicos de infección aguda por los virus de la hepatitis A (IgM anti-VHA), B (IgM anti-HBc), C (anti-VHC) y Epstein-Barr (IgM anti-VEB), se efectuó el diagnóstico de hepatitis por mefloquina. Al cabo de 5 semanas del primer examen las transaminasas se habían normalizado prácticamente.

Mefloquina es un fármaco muy utilizado para la profilaxis de la malaria desde 1985, que había sido introducido para el tratamiento de esta enfermedad a finales de los años setenta. Desde entonces, se han tratado más de 16 millones de personas, 14,5 para la prevención y 1,6 para el tratamiento del paludismo causado por *Plasmodium falciparum*². Croft y Herxheimer² han revisado 516 casos publicados con efectos adversos, entre los que no se incluye ningún caso de hepatitis ictericia. Más de la mitad de los casos (56%) presentaba un síndrome que incluye molestias gastrointestinales, cefalea, fatiga, trastorno del sueño, nerviosismo, falta de memoria y de concentración, y una ligera elevación de las transaminasas sin ictericia. Muchos de ellos consumían simultáneamente alcohol o fármacos hepatotóxicos o presentaban una disfunción hepática preexistente. Otros autores han señalado que el uso de mefloquina se asocia con frecuencia a una elevación muy ligera de las enzimas hepáticas^{3,5}. En la base de datos del Servicio Español de Farmacovigilancia se han notificado 5 casos de viajeros que presentaron una elevación aguda de las transaminasas sin ictericia después de tomar mefloquina como profilaxis de la malaria, que desapareció al suspender la medicación (F.J. de Abajo, observaciones no publicadas). Una revisión de la literatura médica ha revelado únicamente un caso publicado de hepatitis aguda atribuido a la mefloquina⁶. Se trataba de un paciente que presentó una hepatitis aguda anictérica a las 6 semanas de exposición a 250 mg/semana de mefloquina.

En nuestra paciente se estableció el diagnóstico de hepatitis tóxica por mefloquina, ya que se descartaron clínicamente todas las demás causas de enfermedad hepática aguda, la enfermedad apareció después de un tratamiento de 10 semanas con este fármaco y desapareció rápidamente después de suprimir su administración. El mecanismo de toxicidad fue seguramente de naturaleza idiosincrásica, puesto que la paciente no presentó ninguna de las manifestaciones de hipersensibilidad, eosinofilia, fiebre o lesiones cutáneas.

MIGUEL BRUGUERA Y SAMUEL HERRERA

Servicio de Hepatología. Hospital Clínic. Departamento de Medicina, Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity. 2.^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999.
2. Croft AM, Herxheimer A. Adverse effects of the antimalarial drug, mefloquine: due to primary liver damage with secondary thyroid involvement? *BMC Public Health*. 2002;2:65.
3. Jaspers CAJJ, Hopperus Buma APCC, Van Thiel PPAM, Van Hulst RA, Kager PA. Tolerance of mefloquine chemoprophylaxis in Dutch military personnel. *Am J Trop Med Hyg*. 1996;55:230-4.
4. Takeshima S. Side effects with mefloquine for long-term malaria prophylaxis. *Jpn J Trop Med Hyg*. 1994;22:193-8.

5. Reisinger EC, Horstmann RD, Dietrich M. Tolerance of mefloquine alone and in combination with sulfadoxine: pyrimethamine in the prophylaxis of malaria. *Trans Soc Trop Med Hyg.* 1989;83:474-7.
6. Gotsman I, Azaz-Livshits T, Fridlender Z, Muszkat M, Ben-Chetrit E. Mefloquine-induced acute hepatitis. *Pharmacotherapy.* 2000;20:1517-9.



HEPATITIS COLOSTÁSICA POR CLORPROMACINA EN EL HIPO INCOERCIBLE

Sr. Director: La clorpromacina es el neuroléptico más estudiado¹ usado para diferentes afecciones (manía, trastornos de ansiedad, estados de agitación, etc.), y también como antiemético y en el hipo rebelde. Entre los múltiples efectos secundarios descritos de la clorpromacina, cabe destacar la hepatitis colostásica, que puede cursar o no con eosinofilia. La incidencia de colostasis tras la toma de clorpromacina es del 1-2%². Varón de 78 años de edad, que acude al servicio de urgencias por hipo persistente. La exploración y las pruebas complementarias fueron normales y se le pautó clorpromacina, un comprimido cada 8 h durante 12 días. Un mes después acude a su médico de cabecera por presentar apatía, letargia, coluria, prurito y subictericia, síntomas que se iniciaron a la semana del inicio del tratamiento con la siguiente analítica: GOT 68 U/l, GPT 222 U/l, GGT 1.371 U/l, FA 291 U/l, ferritina 829 mg/ml, saturación de transferrina 51,4%, bilirrubina 2,8 mg/dl y ecografía hepática normal (sin eosinofilia). En el momento en el que el paciente fue derivado a nuestra consulta, pasados 2 meses desde el inicio del tratamiento, presentaba los siguientes valores analíticos: GOT 29 U/l, GPT 35 U/l, GGT 183 U/l, FA 74 U/l, ferritina 475 ng/ml, saturación transferrina 37,5%, bilirrubina total 1,3 mg/dl. Tras descartar las alteraciones hepatobiliares en la ecografía, las enfermedades autoinmunitarias, las enfermedades por depósitos de hierro y cobre, la infección reciente por virus de las hepatitis A, B, C y otros virus (Epstein-Barr, citomegalovirus) y porfirinas en orina de 24 h, nos planteamos el diagnóstico de hepatitis tóxica tras el tratamiento con clorpromacina apoyados por las escalas diagnósticas de hepatotoxicidad por fármacos de María y Victorino³, y Danan y Bénichou⁴. Finalizadas las pruebas, se hace una nueva analítica que resulta normal.

Las manifestaciones clínicas de la hepatitis inducida por clorpromacina varían desde el estado asintomático con analítica anormal en un 20-50% de los casos¹, hasta un cuadro semejante a hepatitis viral, que comienza

en 1-6 semanas tras el inicio del tratamiento, con pródomos de apatía, fiebre, letargia, síntomas gastrointestinales, ictericia, prurito y elevación más tardía de enzimas colostásicas, con o sin eosinofilia.

Tras la retirada del fármaco, los pacientes retornan normalmente a la normalidad en aproximadamente 8 semanas, pero se han descrito casos en los que no ha habido remisión en 6 meses, incluso con el consiguiente desarrollo de cirrosis biliar primaria y ductopenia idiopática del adulto^{5,6}, con probable necesidad de trasplante hepático.

El mecanismo por el cual la clorpromacina produce hepatotoxicidad es normalmente por falta de inactivación de sus metabolitos o por hipersensibilidad, por lo que se añaden a lo antes descrito la eosinofilia y la reacción eritematosa.

Aunque la clorpromacina haya quedado en desuso por la introducción de nuevos neurolépticos, en la práctica clínica cabe destacar aún su indiscutible papel en el tratamiento del hipo incoercible, para lo cual es el fármaco de elección.

LEIRE MINONDO AMUCHASTEGUI^a,
LEIRE EGIGUREN URROSOLO^a, EVA ZAPATA MORCILLO^b
Y AGUSTÍN CASTIELLA EGUZZKIZA^b

^aMedicina Familiar y Comunitaria. Unidad Docente de Medicina de Familia.

^bUnidad de Aparato Digestivo. Hospital de Mendara. Guipúzcoa. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farrell GC. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins. En: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Gastrointestinal and liver diseases*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 1403-39.
2. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary system*. 11th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2002. p. 356.
3. María VAJ, Victorino RMM. Development and validation OR a clinical scale for the diagnosis of drug-induced hepatitis. *Hepatology*. 1997;26:664-9.
4. Danan G, Bénichou C. Causality assessment of adverse drug reactions to drugs (I). A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol*. 1993;46:1323-30.
5. Moradpour D, Altörfer J, Flury R, Greminger P, Meyenberger C, Jost R, et al. Chlorpromazine-induced vanishing bile duct syndrome leading to biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1994;20:1437-41.
6. Chlumska A, Curik R, Boudova L, Mukensnabi P, Klavana P. Chlorpromazine-induced cholestasis liver disease with ductopenia. *Cesk Patol*. 2001;37:118-22.