

anticuerpos IgA e IgG siguen elevados y la infección se puede confirmar mediante la detección de antígeno en las biopsias ganglionar o intestinal<sup>5</sup>. El diagnóstico precoz de *Y. enterocolitica* y la instauración de una terapia antibiótica disminuye la duración, la gravedad de la infección, la aparición de complicaciones post-infecciosas como artritis reactiva o eritema nudoso<sup>13</sup>, así como el periodo de eliminación fecal. Se han descrito algunos casos de peritonitis aguda secundaria a la aparición de un absceso o perforación intestinal. *Yersinia enterocolitica* es sensible a diferentes antibióticos (aminoglucósidos, tetraciclinas, trimetoprima-sulfametoxazol, ciprofloxacino). La evolución clínica de nuestra paciente fue favorable. Tras la instauración de tratamiento antibiótico oral con ciprofloxacino se quedó asintomática a las 3 semanas con desaparición del dolor abdominal. Hasta la actualidad no ha presentado nuevos episodios de dolor abdominal ni ha presentado complicaciones sistémicas post-infecciosas. La discusión del caso demuestra que la infección por *Y. enterocolitica* puede presentarse con una amplia variabilidad clínica en forma de dolor abdominal agudo o de una forma más larvada subaguda como en nuestra paciente, existiendo también descritas en la literatura médica formas crónicas o recurrentes.

Es por ello que creemos que en todo paciente con dolor abdominal subagudo o recurrente, aun habiendo sido previamente diagnosticado de una enfermedad funcional como el síndrome de intestino irritable, es aconsejable descartar enfermedades inflamatorias intestinales como la ileítis por *Y. enterocolitica*. Se apunta la posibilidad de añadir la serología específica de la bacteria en la evaluación de estos pacientes. Asimismo, la detección serológica de la enfermedad es útil para diferenciar la etiología infecciosa de otras enfermedades inflamatorias de la región ileal.

## Bibliografía

1. Hinderaker S, Liavaag I, Lassen J. *Yersinia enterocolitica* infection. Lancet. 1973;II:322.
2. Gleason TH, Patterson SD. The pathology of *Yersinia enterocolitica* ileocolitis. Am J Surg Pathol. 1982;6:347–55.
3. Saebø A, Lassen J. Acute and chronic gastrointestinal manifestations associated with *Y. enterocolitica* infection. Ann Surg. 1992;215:250–5.
4. Saebø A. The *Yersinia enterocolitica* infection in acute abdominal surgery. A clinical study with a 5-year follow-up period. Ann Surg. 1983;198:760–5.
5. Virginia M, Stolk-Engelaar VM, Hoogkamp-Korstanje JA. Clinical presentation and diagnosis of gastrointestinal infections by *Yersinia enterocolitica* in 261 Dutch patients. Scand J Infect Dis. 1996;28:571–5.
6. Bottone EJ, Sheehan DJ. *Yersinia enterocolitica*: guidelines for serologic diagnosis of human infections. Rev Infect Dis. 1983;5:898–906.
7. Garrido E, Sanroman A, Rodríguez-Gandía MA, Rivero M, Royuela A, Moreira V, et al. Optimized protocol for diagnosis of acute ileitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1183–8.
8. Alvarez Blanco A, Martínez Ortiz de Zárate JM, Rubio Fernández MC, Grande Icarán D, Montejo Baranda M, Aguirre Errasti C. Acute terminal ileitis caused by *Yersinia enterocolitica*. Rev Clin Esp. 1981;161:121–4.
9. Hoogkamp-Korstanje JA, Stolk-Engelaar VM. *Yersinia enterocolitica* infection in children. Pediatr Infect Dis J. 1995;14:771–5.
10. De Berardis B, Torresini G, Brucchi M, Marinelli S, Mattucci S, Schietroma M, et al. *Yersinia enterocolitica* intestinal infection with ileum perforation; report of a clinical observation. Acta Biomedica Ateneo Parmense. 2004;75:77–81.

Ana Belén Vega\*, María Victoria Andreu, Antonia Perelló, Nadia Chahri, Blanca Belloch, Águeda Abad y Mercedes Barenys

Servicio de Gastroenterología y Aparato Digestivo, Hospital de Viladecans, Viladecans, Barcelona, España

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [anabelenvl@terra.es](mailto:anabelenvl@terra.es) (A.B. Vega).

doi:10.1016/j.gastrohep.2011.01.008

## Insuficiencia hepática aguda grave en paciente consumidor de drogas de abuso

### Severe acute liver failure in a user of drugs of abuse

Sr. Director:

El alcohol es la sustancia de abuso cuyo consumo está más extendido en nuestro medio. Sobradamente conocida es su hepatotoxicidad, tanto por ingesta de forma aguda como crónica. Sin embargo, el consumo de alcohol con frecuencia se acompaña con el de otras sustancias ilícitas como el cannabis, la cocaína o los derivados anfetamínicos<sup>1</sup>, cuyos potenciales efectos tóxicos sobre el hígado no son tan habitualmente reconocidos. Presentamos aquí un caso de insuficiencia hepática aguda grave en un paciente consumidor de drogas recreativas.

Se trata de un hombre de 23 años que acudió a urgencias por ictericia, dolor abdominal difuso, vómitos y coluria.

El paciente presentaba una diabetes mellitus insulín dependiente desde hacía 4 años, con buen control metabólico. Refirió ser fumador de un paquete al día, realizar un consumo abusivo de alcohol y habitual de cannabis, cocaína y éxtasis durante los fines de semana. Negaba el consumo de otros fármacos o productos de herboristería. Había tenido un contacto sexual sin protección 2 meses antes del inicio del cuadro y se había realizado un tatuaje 3 semanas antes. En la exploración destacaba una marcada ictericia cutáneo-mucosa y una discreta hepatomegalia, no dolorosa a la palpación. En la analítica se encontró un aumento de transaminasas (AST 1.170 UI/l y ALT 1.573 UI/l) con bilirrubina total de 14,1 mg/dl y LDH 510 UI/l (tabla 1). La detección de tóxicos en orina dio únicamente positivo para cannabis. Se decidió su ingreso para estudio etiológico de hepatitis aguda y seguimiento.

**Tabla 1** Parámetros bioquímicos hepáticos a lo largo del tiempo de seguimiento del paciente

	Ingreso	1.ª semana	2.ª semana	3.ª semana <sup>a</sup>	4.ª semana	2.º mes	4.º mes	6.º mes
AST (UI/l)	1.170	1.678	2.072	901	502	765	500	171
ALT (UI/l)	1.573	2.281	2.449	1.827	856	1.022	595	208
Bilirrubina total (mg/dl)	14,1	26,74	31,93	34,95	28,93	8,3	7,69	0,92
GGT (UI/l)	488	325	251	251	708	1.613	1.612	959
Fosfatasa alcalina (UI/l)	253	270	273	275	403	616	762	432
Índice de Quick (%)	71	72	62	49	71	79	93	100

<sup>a</sup> Aparición de encefalopatía hepática y realización de biopsia hepática.

Las serologías de virus (VHB, VHA, VHC, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, y VIH), las pruebas de laboratorio de metabolismo férrico y cúprico, así como el escrutinio de autoanticuerpos (AMA, ANA, AAML, LKM), fueron todos normales. En la ecografía abdominal se apreciaba una hepatomegalia global sin otras alteraciones ni signos de hipertensión portal.

En los días sucesivos siguió el empeoramiento clínico, desarrollando a las 3 semanas del ingreso encefalopatía hepática grado I-II (fallo hepático fulminante agudo según la clasificación de O'Grady) así como analítico (albúmina 2,15 g/día, tiempo de protrombina 49%).

Con fin de aclarar la etiología del cuadro, se realizó una biopsia hepática percutánea (fig. 1). La pieza histológica presentaba un parénquima muy alterado formando puentes de necrosis portoportales así como un acusado infiltrado inflamatorio polimorfo de neutrófilos y eosinófilos en los espacios porta, sin signos de fibrosis. Todos estos hallazgos eran indicativos de hepatitis aguda tóxica.

Se inició tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día, sin que se produjera una mejoría clínica ni analítica, por lo que fueron retirados una semana más tarde. La

bilirrubina siguió elevándose llegando a su pico máximo de 34,95 mg/dl a las 3 semanas del ingreso. Se decidió mantener al paciente únicamente con medidas generales y de soporte y seguir evolución para valorar posibilidad de trasplante hepático.

Sin embargo, en las semanas posteriores, el paciente mejoró de forma paulatina tanto analítica (ALT 414 UI/l, bilirrubina total 11,54 mg/dl) como clínicamente. Tras 6 semanas de hospitalización, estando el paciente prácticamente asintomático, es dado de alta con diagnóstico de hepatitis aguda grave de origen tóxico, por los hallazgos de la biopsia, y tras haberse descartado enfermedad autoinmune, vírica y metabólica.

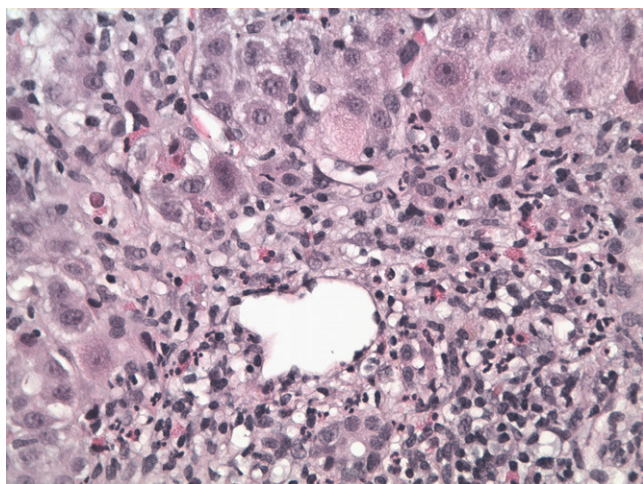
En controles posteriores, encontrándose el paciente asintomático, la analítica seguía presentando datos indicativos de lesión hepática. A los 3 meses del alta presentaba ALT 595 UI/l con bilirrubina total 7,69 mg/dl, normalizándose 2 meses después. Un año después, el paciente sigue consumiendo tóxicos y la ecografía abdominal muestra un parénquima hepático aumentado de tamaño a expensas del LHI, con ecogenicidad alterada de forma difusa pero sin lesiones focales y esplenomegalia.

Nos encontramos ante un caso de un paciente joven, con una enfermedad metabólica de base, la diabetes mellitus, que presenta una hepatitis aguda, que evoluciona hacia una insuficiencia hepática grave. Aunque el paciente había referido conductas de riesgo para un posible contagio de hepatitis víricas, todos los marcadores víricos fueron negativos. Además, el paciente reconoció ser fumador habitual de tabaco y cannabis, y consumo ocasional de alcohol los fines de semana acompañado de cocaína y éxtasis.

Aunque inicialmente se contempló la posibilidad de que se tratara de una hepatitis alcohólica aguda, no existía una historia de aumento reciente de su consumo, ni analíticamente se mostraba como tal, por lo que se pensó en una posible participación del resto de sustancias ilegales que el paciente había tomado simultáneamente.

Se han descrito casos de daño hepático grave que llevaron incluso a la muerte o a la necesidad de trasplante hepático, atribuidos a algunas de las sustancias antes mencionadas.

El éxtasis, o 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), es un compuesto derivado de la anfetamina. Actualmente, es la tercera droga ilícita más consumida, por detrás del cannabis y la cocaína<sup>1</sup>. La glándula hepática puede afectarse en el contexto de un fallo multiorgánico o bien de forma aislada<sup>2</sup>, con una expresión clínica variable, desde una hepatitis aguda leve paucisintomática hasta un fallo hepático agudo o subagudo<sup>3,4</sup>. De hecho, en una serie de 62 pacientes con hepatitis aguda grave, el MDMA fue el agente etiológico en el 8% de los casos<sup>5</sup>. También se ha descrito el desarrollo



**Figura 1** Estudio histológico (hematoxilina-eosina, 40x): Tejido hepático constituido por un parénquima muy alterado cuyos hepatocitos muestran un acusado pleomorfismo con necrosis eosinofílica frecuente muy llamativa en las zonas del acini 1 y 3 preservándose mejor la zona 2. Acusada inflamación polimorfa portal y periportal con polinucleares, eosinófilos abundantes y con puentes de necrosis portoportales frecuentes sin verse fibrosis. Sin esteatosis. Todo ello indicativo de hepatitis tóxica.

de fibrosis progresiva en pacientes que consumen la droga de forma habitual<sup>6</sup>, especialmente tras cuadros repetidos de hepatitis aguda.

Sus efectos comienzan a percibirse a los 20-40 min del consumo y se extienden hasta 4-6 h. Por ello, salvo en el caso de la intoxicación aguda, no es posible su detección en los líquidos biológicos en el momento en que aparece la sintomatología<sup>5</sup>. De hecho, en nuestro paciente, los tóxicos en orina fueron negativos para anfetaminas.

El mecanismo de la hepatotoxicidad no es totalmente conocido, postulándose que sea multifactorial: déficit del metabolismo por alelos no funcionantes del CYP2D6, reacciones de hipersensibilidad, lesión isquémica en el contexto de la intoxicación aguda, alguno de los adulterantes que con frecuencia lo acompaña<sup>7</sup>.

En cuanto al tratamiento, en algunos de los casos publicados se administró una pauta de corticoides asociada al manejo estándar<sup>7</sup>, con resultados favorables. Sin embargo, no existe ningún estudio prospectivo que avale esta práctica. De hecho, nuestro paciente fue tratado con corticoides, siendo retirados poco después al no detectar mejoría.

La mortalidad global del fallo hepático fulminante por MDMA es del 50%. El papel del trasplante hepático en esta situación es controvertido, por la edad de los pacientes y la ausencia de criterio temporal de abstinencia<sup>4</sup>. Por otra parte, se ha observado que la supervivencia a 1 y 5 años es inferior a la de otras causas que indican el trasplante hepático<sup>8</sup>.

La hepatotoxicidad de otras drogas recreativas es, cuanto menos, controvertida, ya que es muy frecuente el consumo simultáneo de varias sustancias tóxicas.

El hígado humano es especialmente resistente a la hepatotoxicidad de la cocaína. De hecho, sólo un 20% es de metabolismo hepático. Además, la mayoría de los casos recogidos en la literatura médica aparecen en el contexto de una rabdomiólisis y toxicidad sistémica por la droga<sup>9</sup>.

No hay datos en la literatura científica que demuestren claramente una posible participación del cannabis en el cuadro de hepatotoxicidad.

El alcohol puede haber desempeñado un papel importante en el desarrollo y evolución de la hepatitis aguda, siendo difícil su confirmación, ya que el consumo conjunto de alcohol y MDMA es prácticamente constante. Se ha observado en ratones que el consumo de etanol aumenta la hipertermia y los efectos hepatotóxicos asociados con el abuso de MDMA<sup>10</sup>. No obstante, ni el cuadro clínico ni los hallazgos histológicos nos señalan una hepatitis alcohólica.

En resumen, presentamos un caso de hepatitis aguda grave asociada probablemente al uso de MDMA, actuando como cofactores el alcohol y la cocaína. Otras posibles causas infecciosas, tóxicas, inmunológicas y metabólicas fueron previamente descartadas. A pesar de una evolución clínica y bioquímica favorable inicial, han aparecido lesiones crónicas hepáticas como consecuencia de una posible estimulación

de la fibrogénesis hepática secundaria al consumo de MDMA y facilitada por el consumo de cannabis y alcohol.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Pérez Milena A, Leal Helmling FJ, Jiménez Pulido I, Martínez-Fernández ML, Pérez-Milen R. Evolution of the consumption of toxic substances among the adolescents of an urban area (1997-2004). *Aten Primaria*. 2007;39:299-304.
2. Pascual S, Sarrión JV, García A, Berenguer J. Hepatitis y éxtasis. *Med Clin (Barc)*. 1997;108:279.
3. Núñez O, Bañares R, Barrio J, Menchén L, de Diego A, Salinero E, et al. Variabilidad de la expresión clínica de la toxicidad hepática por éxtasis. *Gastroenterol Hepatol*. 2002;25:497-500.
4. Carrión JA, Escorsell A, Nogué S, Mas A. Ecstasy-induced fulminant hepatic failure and emergency liver transplantation. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:118-9.
5. Andreu V, Mas A, Bruguera M, Salmerón JM, Moreno V, Nogué S, Rodés J. Ecstasy: a common cause of severe acute hepatotoxicity. *J Hepatol*. 1998;29:394-7.
6. Khakoo SI, Coles CJ, Armstrong JS, Barry RE. Hepatotoxicity and accelerated fibrosis following 3,4 methylenedioxymetamphetamine ('ecstasy') usage. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:244-7.
7. Jones AL, Simpson KJ. Review article: mechanisms and management of hepatotoxicity in ecstasy (MDMA) and amphetamine intoxications. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999;13:129-33.
8. Brauer RB, Heidecke CD, Nathrath W, Beckurts KTE, Vorwald P, Zilker TR, et al. Liver transplantation for the treatment of fulminant hepatic failure induced by the ingestion of ecstasy. *Transpl Int*. 1997;10:229-33.
9. Jiménez Pérez M, Marín García D, Santaella Leiva I, Olmedo García R. Hepatotoxicidad inducida por cocaína. *Med Clin (Barc)*. 2008;130:279.
10. Pontes H, Duarte JA, de Pinho PG, Soares ME, Fernandes E, Dinis-Oliveira RJ, et al. Chronic exposure to ethanol exacerbates MDMA-induced hyperthermia and exposes liver to severe MDMA induced toxicity in CD1 mice. *Toxicology*. 2008;252:64-71.

Cristina Sánchez-Montes<sup>a,\*</sup>, Josep Melero<sup>a</sup>, Elena Cerrillo<sup>a</sup>, Beatriz Castelló<sup>a</sup>, María Fernanda Latouche<sup>b</sup>, Ramón Pina<sup>a</sup> y Marina Berenguer<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Hepatología, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

<sup>b</sup> Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: csanchezmontes@hotmail.com (C. Sánchez-Montes).

doi:10.1016/j.gastrohep.2011.03.024